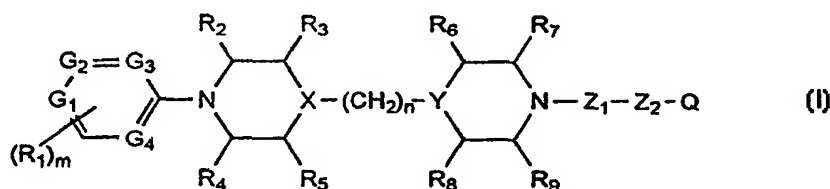




<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 211/26, 401/04, 401/06, 401/14,</b> <b>A61K 31/495, 31/505</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO99/33805</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1999年7月8日(08.07.99)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP98/06002  <b>(22) 国際出願日</b> 1998年12月28日(28.12.98)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平9/367538 1997年12月26日(26.12.97) JP 特願平10/311491 1998年10月30日(30.10.98) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 西田英光(NISHIDA, Hidemitsu)[JP/JP] 保坂義隆(HOSAKA, Yoshitaka)[JP/JP] 宮崎 豊(MIYAZAKI, Yutaka)[JP/JP] 松末朋和(MATSUSUE, Tomokazu)[JP/JP] 向平貴文(MUKAIIHIRA, Takafumi)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 弁理士 渡辺望稔, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.) 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書

**(54)Title: AROMATIC COMPOUNDS HAVING CYCLIC AMINO OR SALTS THEREOF**

**(54)発明の名称** 環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩

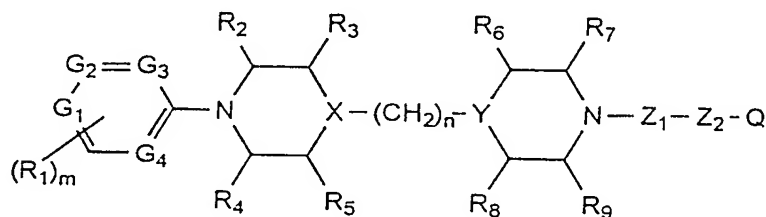


**(57) Abstract**

Compounds represented by general formula (I) or salts thereof which specifically inhibit FXa, exert a potent anticoagulant effect and thus are useful as medicinal compositions, wherein  $G_1$  to  $G_4$ , X and Y represent each CH or N;  $Z_1$  represents  $-SO_2-$  or  $-CH_2-$ ; Q represents aryl or heteroaryl; and  $R_1$  to  $R_9$  represent each hydrogen or a substituent.

(57)要約

F X a を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有し、医薬組成物として有用な式 (I) で示される化合物又はその塩。



(I)

(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $X$ 、 $Y$ はCHまたはN、 $Z_1$ は $-SO_2-$ または $-CH_2-$ 、

一、

$Q$ は、アリールまたはヘテロアリール、 $R_1 \sim R_9$ は水素または置換基等である。)

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明 細 書

環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩

## 技術分野

本発明は、医薬、とりわけ活性化血液凝固第X因子（以下F Xa と記す）阻害剤として有用であり、強力な抗凝固作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物又はその塩に関する。

## 背景技術

近年、生活習慣の欧米化、人工の高齢化等に伴い虚血性心疾患をはじめ多くの心・血管病変、とくに心筋梗塞、脳血栓症、肺塞栓症、末梢動・静脈閉塞症等の血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。かかる血栓症の治療および予防において、抗凝固療法は抗血小板療法や線溶療法とともに内科的治療法の一端をになっている。そして、血栓症の治療および予防には、長期投与に耐えうる安全性と確実かつ適切な抗凝固活性の発現が必須である。

従来、凝固能亢進に基づく血栓症の予防・治療目的で、ワーファリンやヘパリン等の抗凝固剤が用いられてきたが、出血の危険性や他剤との相互作用等、多くの欠点が指摘されている。とりわけワーファリンは、唯一の経口抗凝固剤として世界中に汎用されているが、作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず効果発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が36時間と非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由から抗凝固能のコン

トロールが難しく（ニューイングランドジャーナルオブメディスン（N. Eng. J. Med. ） 324（26）1865－1875、1991）、副作用である出血を防止するために頻繁なモニタリングが必要であり、さらに悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用も多いなど、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。一方、ヘパリンは、静脈内投与で使用する抗凝固剤として世界中に汎用されているが、直接トロンビンを阻害するため出血の危険性が高く、ワーファリンと同様に頻繁なモニタリングが必要であり、さらに作用機序に基づく特性から、アンチトロンビンIIIが低下している場合、十分な凝固阻害効果が期待されない等、臨床的には非常に使用しづらい薬物である。それゆえ、ワーファリンやヘパリンで認められるような欠点の無い優れた抗凝固剤の登場が望まれていた。

血液凝固カスケードは外因系あるいは内因系凝固カスケードが活性化することにより開始するタンパク質限定分解の連鎖反応であり、いったん活性化されるとこの反応は雪だるま式に増幅する。この血液凝固カスケードの最終段階はトロンビンによるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化であるため、近年トロンビン阻害剤の開発も行なわれてきたが、直接トロンビンを阻害する薬物は出血傾向を来す危険のあることが知られている。更に、経口投与でのバイオアベイラビリティが低く、いまだかつて経口投与可能なトロンビン阻害剤として製品化がなされたものはない。

F X a は凝固カスケードにおいてトロンビンの上流に位置し、外因系および内因系凝固カスケードの合流点に位置するKey Enzymeであり、1分子のF X a が1分間に約100 分子のトロンビンを産生することが知られている。このため、F X a 阻害剤はトロンビン阻害剤よりも効率的に凝固カスケードを阻害できる可

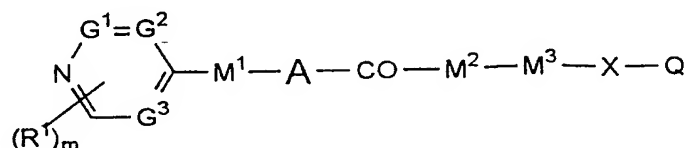


能性がある（トロンボシスリサーチ（Thrombosis Research）19巻、339－349  
頁、1980年；メビオ（Mebio）14巻、8号、1997年）。

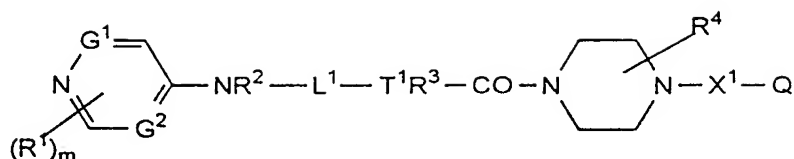
F X a 阻害作用を示す化合物として、芳香族アミジン誘導体、とりわけアミジノナフチル誘導体を開示した公報として、特開平 5 - 2 0 8 9 4 6 号公報や WO 9 6 / 1 6 9 4 0 号公報があり、或いはアミジノフェニル基を有する環状ウレア化合物を開示した WO 9 7 / 3 8 9 8 4 号公報等がある。しかし、何れも開発中であり、いまだ上市されるには至っていない。また、バイオアベイラビリティが低いうえ、トロンビン阻害作用およびトリプシン阻害作用と F X a 阻害作用との乖離に改善の余地があることや、アミジノ基にともなう血圧低下および呼吸不全等の副作用が生じないか懸念される。

なお、特開平 5 - 2 0 8 9 4 6 号公報の化合物について、F X a 阻害作用によるインフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としての用途が開示されている。

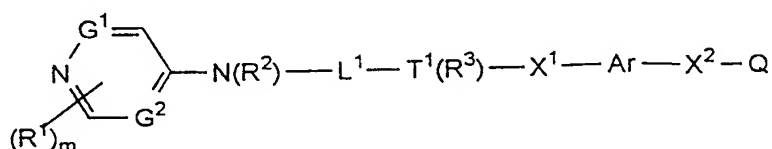
また、FXa阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許として、WO 96/10022



(式中の置換基の定義は省略) や、WO 97/29104



(式中の置換記の定義は省略) があり、或いは、WO 97/28129

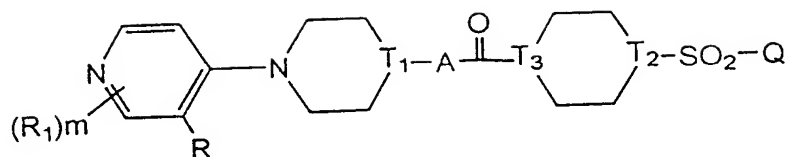


(式中、中略、Ar はフェニレン、または 5 員もしくは 6 員の単環で窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を 3 つまで含む芳香族複素環であり…以下略) がある。

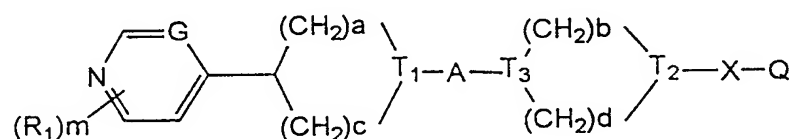
これらの特許に開示された化合物の一部は、オキシドスクワレンシクラーゼの阻害活性を有することも報告されている (WO 97/06802 号、WO 97/28128 号の各公報)。

しかし、これらの化合物は現時点では医薬品として上市されるには至っていない。更に上記 5 つの特許に関しては、非常に幅広い化合物がクレームされているが、ピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる 2 個の環をつなぐ架橋基にはカルボニル基の存在が必須であり、アルキレン基のみで架橋された誘導体もしくは 2 つの環が単結合により直接結合した誘導体は皆無である。

また、オキシドスクワレンシクラーゼの阻害剤については、以下の構造をもつ特許も公開されている。WO 98/35956 号公報には、



(式中の置換記の定義は省略)があり、WO 98/35959号公報には、



(式中の置換記の定義は省略)がある。

前者は、他の先行技術同様、架橋基にカルボニル基の存在が必須である。後者は、主として4-(4-ピリジル)ピペリジン-1-イル基等を基本骨格とするものであり、この構造的特徴において本発明化合物の基本構造と異なり、更にAは好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキレンカルボニル、カルボニルであると説明されている。また、何れの明細書にもFXa阻害活性に付いては示唆がない。

また、血小板凝集阻害剤として1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基に代表されるアミノ複素環基を有する化合物を開示した特許も数多く出願されている。例えばWO 94/22834号、WO 94/22835号、WO 96/38416号、EP 718287号、WO 96/24581号、WO 96/19223号の各公報が挙げられる。しかしながらこれらの公報の化合物は、GPIIb/IIIaの阻害をターゲットとしているため、アミノ複素環とは反対側の分子末端の側鎖に脂肪族カルボキシル基或いは同アルコキシカルボニル基等を配した構造上の特徴を有している。これらの化合物についてFXaの阻害活性は報告されていない。

## 発明の開示

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

抗凝固剤についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、F X a 阻害剤については、加えて、先述したワーファリンを経口投与した際に危惧される副作用の問題点や、静注投与のみ可能なヘパリンに見られるトロンビン阻害活性に基づく出血の危険性の回避が求められているのである。

かかる状況下において、抗凝固剤として、安全性が高く、有効性に優れかつ使いやすい薬剤が求められている。より具体的には、例えば他剤との相互作用がなく、出血の危険性が低い等の理由で副作用が少なく、用量反応性にすぐれている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使い勝手の良い抗凝固剤が切望されている。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたF X a 阻害作用を有する化合物の提供を目的として鋭意研究した結果、環状アミノ基を有する芳香族化合物において、ピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる2個の環を相互にアルキレンで架橋するかもしくは単結合により直接結合した化合物が、特に

一方のピペラジン環もしくはピペリジン環の窒素原子に式 $-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-Q$ で示される基が置換した化合物が極めて優れたFXa阻害作用を有することを見出して本発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、後述する式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩に関する。

具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式(I)で示される化合物である。

本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物である。

本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする活性化血液凝固第X因子(FXa)阻害剤である。より詳しくは、特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。

本発明の第4の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤である。

本発明の第5の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血栓または塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第6の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

本発明の第 7 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする F X a 阻害剤が有効な疾病の予防及び／または治療剤である。

本発明の第 8 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。

本発明の第 9 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。

本発明の第 10 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする D I C の予防及び／または治療剤である。

本発明の第 11 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするインフルエンザウイルス感染症の予防及び／または治療剤である。

本発明の第 12 の態様は、式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする深部静脈血栓症の予防及び／または治療剤である。

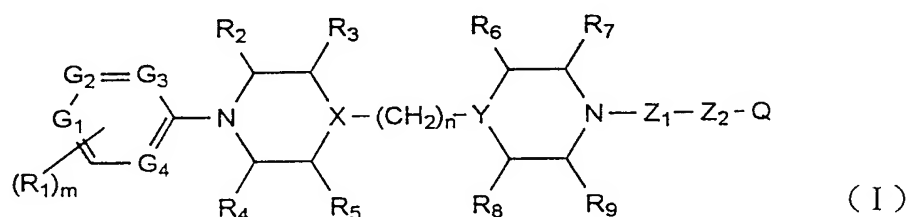
本発明の第 1 ～第 12 は、これらを患者に投与することからなる治療法および予防法を含み、またこれらの態様において、好ましいものとして後述の式 (I I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、更に好ましいも

のとして式 (I I')、より好ましいものとして (I I'') で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩に係る態様が挙げられる。

また、本発明の第 13 の態様は、適当な保護基で保護されていても良い後述の式 (I V) - b で表される化合物またはその塩である。とりわけ、適当な保護基で保護されていても良い式 (I V') - b、特に、同様に保護されていても良い式 (I V'') - b の化合物またはその塩である。これらは少なくともそれぞれ式 (I) もしくは、式 (I I')、式 (I I'') の化合物またはその塩の製造上有用な中間体として有用である。

本発明の第 14 の態様は、適当な保護基で保護されていても良い後述の式 (V I) であらわされる化合物またはその塩である。とりわけ、適当な保護基で保護されていても良い式 (V I')、特に、同様に保護されていても良い式 (V I'') 化合物またはその塩である。これらは少なくともそれぞれ式 (I) もしくは、式 (I I')、式 (I I'') の化合物またはその塩の製造中間体として有用である。

本発明化合物は、下記式 (I) で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩である。



(式中の記号は、以下の意味を示す)

$G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は独立に CH 又は N であり ;

X, Y は独立に CH 又は N であり ;

Z<sub>1</sub> は式  $-SO_2-$  または  $-CH_2-$  で示される基であり；

Z<sub>2</sub> は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり；

Q は置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり；

R<sub>1</sub> は A 群（水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジー置換低級アルキルアミノカルボニル基）から任意に選ばれる置換基であるか、酸素原子として G<sub>1</sub> ~ G<sub>4</sub> の何れかの N と N オキシド基を形成するか、または、A 群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基であり；

R<sub>2</sub> , R<sub>3</sub> , R<sub>4</sub> , R<sub>5</sub> , R<sub>6</sub> , R<sub>7</sub> , R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4 位がメチル基で置換されていてもよいピペラジ



ン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>10</sub>またはCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基でありまたはR<sub>15</sub>で置換されていてもよい低級アルキル基であり；

R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり；

R<sub>15</sub>はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；

或いはR<sub>6</sub>に限りその結合している炭素原子と一緒にあって、R<sub>6a</sub>-CR<sub>6b</sub>を表すことがあるものとし、このときR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>の一方は水素原子で他方はR<sub>6</sub>の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくはR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>が同時に低級アルキル基であり；

ここでR<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよく；

m、nは独立に0～3の整数、pは0～4の整数、qは0～2の整数、rは1～4の整数である。

Qにおける置換基はB群〔ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル

基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジー置換低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、式 $\text{—NHCR}_{13}\text{—NHR}_{14}$ （式中、 $\text{R}_{13}$ はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは $\text{=CHNO}_2$ 基であり、 $\text{R}_{14}$ は水素原子もしくはメチル基である）、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、フェニル $\text{S}(\text{O})_t$ もしくはヘテロアリール $\text{S}(\text{O})_t$ で示される基（式中 $t$ は0～2の整数を示す）であり、B群中のヘテロアリール基は4個以下の酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含む5ないし6員の芳香族単環基であり、ここでB群中の全ての芳香族環についてはC群の置換基（ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基）の任意の1～3個で置換されていてもよい]の置換基、またはB群の置換基により任意数置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる基を含むものであり、Qは上記の置換基の任意の組合せの1～4個の基で置換されていてもよい。

ただし式(I)において、X、YがともにNであり $n$ が2もしくは3でありかつ $\text{Z}_1$ が $\text{—CH}_2\text{—}$ のとき、 $\text{R}_6$ と $\text{R}_8$ との一組或いは $\text{R}_7$ と $\text{R}_9$ との一組において同時にカルボニル基であるものは本発明から除かれるものとする。

なお、本発明化合物は強力な F X a 阻害活性を有すること、およびピペラジン環とピペリジン環との組み合わせからなる 2 つの環を有し、その 2 つの環の架橋基においてカルボニル基を介在していない点、或いは分子の末端においてカルボキシル基あるいはアルコキシカルボニル基等で置換されたアルキル側鎖を持たない点において明確に従来技術で説明した化合物とは異なる。また但し書きによる限定により、特開昭 63-23874 号の化合物とも区別されている。

また、本発明化合物においてピペラジン環もしくはピペリジン環の架橋において、メチレンで架橋したもの、とりわけピリジン-4-イル基が置換されているものは、その中間体（後述する式 (IV) の化合物、特に式 (IV) - b において  $G_1$  が N、 $G_2 \sim G_4$  が CH の化合物）を安定に取得することが困難であったため、これまでに合成されたことがない。従って上述の先行技術には実に多くの化合物が開示もしくは想定されているにも関わらず、本発明化合物は、最終化合物として取得もしくは想定されていなかった。本発明者らは、反応に工夫を重ね鋭意研究した結果、本発明に示す反応方法により当該中間体を反応性中間体として捕捉し、収率良く最終化合物に導くことに成功した。なお、当該中間体は、本発明の最終化合物以外の合成にも応用が可能である。

本発明の構造式中の基の定義において、

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数 1 ないし 6 個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロピ

ル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基が挙げられるが、なかでも炭素数1ないし3個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のものであり、メトキシ基、エトキシ基がとりわけ好ましい。

「低級アルコシカルボニル基」としては、メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロポシカルボニル基、イソプロポシカルボニル基、ブトシカルボニル基、イソブトシカルボニル基、*sec*-ブトシカルボニル基、*tert*-ブトシカルボニル基、ペンチルオシカルボニル基、イソペンチル

オキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝状のアルコールと、カルボキシル基とでエステル形成された基が挙げられる。好ましくは炭素数1ないし3のものが好ましく、メトシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

「モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基等、炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、並びに、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基で非対称に置換されたジアルキルアミノ基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、メチルピペリジニル等の炭素数2ないし6個の分枝鎖を有していても良い環状シクロアルキルアミノ基の他、モルホリノ基、ピペラジニル基等の飽和環状アミノ基が挙げられる。これらの環状アミノ基には、更に低級アルキル基、ヒドロキシル基で置換さ

れているものも含まれる。好ましくは、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基が挙げられる。

「低級アルキレン基」としては、炭素数が1ないし6個のアルキレン基であり、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジメチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられ、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数1ないし3のアルキレン基が好ましく、メチレン基、エチレン基がより好ましい。

「低級アルケニレン基」としては炭素数が1ないし6個のアルケニレン基であり、ビニレン基、プロペニレン基、イソプロペニレン基、2-ブテニレン基、1, 3-ブタジエニレン基等が挙げられ、好ましくはビニレン基である。

「低級アルキニレン基」としては、エチニレン基、プロピニレン基が挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、ビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基である。

「低級アルカノイルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子が、上記の低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチル基アミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基である。

「低級アルカノイルオキシ基」としては、水酸基の水素原子が、上記の低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基である。

「低級アルキルチオ基」としてはメルカプト基の水素原子が前期「低級アルキル基」で置換された基が挙げられ、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等挙げられる。

「低級アルキルチオカルボニル基」は、先の「低級アルカノイル基」のカルボニル基をチオカルボニル基に変えたものであり、例えば、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、先の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルホニル基に置き換えたものであり、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基等がある。

「低級アルキルスルフィニル基」とは、上記の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルフィニル基に置き換えたものであり、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、プロパンスルフィニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、上記の低級アルキルスルホニルアミノ基で置換されたアミノ基であり、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

「モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルアルキル基」とは、先の「低級アルコキシカルボニル基」で置換された低級アルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。

「アリール基」としては、特に断らない限り、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6～14個の単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であり、好ましくはフェニル基、ナフチル基、p-ビフェニル基である。

「ヘテロアリール基」としては、特に断らない限り、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾ



リル基、インドリル基、イミダゾピリジル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基、ナフチリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾチアジニル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基等の、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子等を1ないし4個有する単環もしくは縮合環のヘテロアリアル基が挙げられる。

「ヘテロアリアルオキシ基」とは、ヒドロキシル基の水素原子が先述の「ヘテロアリアル基」で置換されたものである。

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

式(I)の $G_1 \sim G_4$ において、好ましくは、 $G_1, G_2, G_3, G_4$ のうち少なくとも1つがNであり、より好ましくは $G_1$ がNで、 $G_2, G_3, G_4$ がCH;  $G_2$ がNで、 $G_1, G_3, G_4$ がCH;  $G_3$ がNで、 $G_1, G_2, G_4$ がCH;  $G_1, G_2$ がNで、 $G_3, G_4$ がCH;  $G_1, G_3$ がNで、 $G_2, G_4$ がCH;  $G_1, G_2, G_4$ がNで、 $G_3$ がCH;  $G_1, G_3, G_4$ がNで、 $G_2$ がCHのものであり、さらに好ましくは、 $G_1$ がNであり、 $G_2, G_3, G_4$ がCH;  $G_1, G_3$ がNであり、 $G_2, G_4$ がCH;  $G_1, G_3, G_4$ がNで、 $G_2$ がCHである。なお、上記のいずれの $G_1 \sim G_4$ のNにおいて $R_1$ と一緒になってN-オキシドを形成しうるが、 $G_1$ のN-オキシドが好ましい。

R<sub>1</sub>として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いはG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>の何れかとともに形成されるN-オキシド基である。

mは好ましくは0, 1, 2, 3であり、さらに好ましくは0, 1, 2であり、より好ましくは0である。

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> およびR<sub>9</sub>については、好ましくは、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>はそれぞれ水素原子、メチル基またはエチル基であり、R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>はそれぞれが結合している環状の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基で置換されていてもよいピペラジン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>10</sub>または-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基であり、またはR<sub>15</sub>で置換されていてもよい低級アルキル基であり；R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり；

$R_{15}$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；

或いは $R_6$ に限りその結合している炭素原子と一緒にあって、 $R_{6a}-C-R_{6b}$ を表すことがあるものとし、このとき $R_{6a}$ と $R_{6b}$ の一方は水素原子で他方は $R_6$ の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくは $R_{6a}$ と $R_{6b}$ が同時に低級アルキル基であり；

ここで $R_6 \sim R_9$ までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよく；

更に好ましくは、 $R_2$ ， $R_3$ ， $R_4$ ， $R_5$ は何れも水素原子であり、 $R_6$ ， $R_7$ ， $R_8$ ， $R_9$ はそれぞれが結合している環状の炭素原子と一緒にあってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、または $R_{15}$ で置換されていても良い低級アルキル基であり、 $R_{15}$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；

或いは好ましくは $R_{6a}$ および $R_{6b}$ の一方は水素原子、他方はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、または $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $R_{15}$ はカルボ

キシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基（アルドオキシム基）であり；或いは $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基である。

X、Yは独立にCHまたはNであるが、好ましくはXがCHでYがCHもしくはN；XがNでYがCH、さらに好ましくはXがCHでYがNである。

nは0, 1, 2, 3が好ましく、0, 1がより好ましく、更に好ましくは1である。

$Z_1$ は好ましくは式 $-SO_2-$ または $-CH_2-$ であり、より好ましくは $-SO_2-$ である。

$Z_2$ は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基が好ましく、

Qにおいてアリール基としては、炭素数6～14個の単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であるが、フェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基が好ましく、またヘテロアリール基としては、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子を1ないし4個有する単環もしくは縮合環のヘテロアリール基であるが、好ましくは、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基である。これらが置換されうる置換基としては先述のB群の置換基が好ましい。

ここで式 $-Z_2-Q$ で示される基としては、フェニル基、1-ナフチル基、2

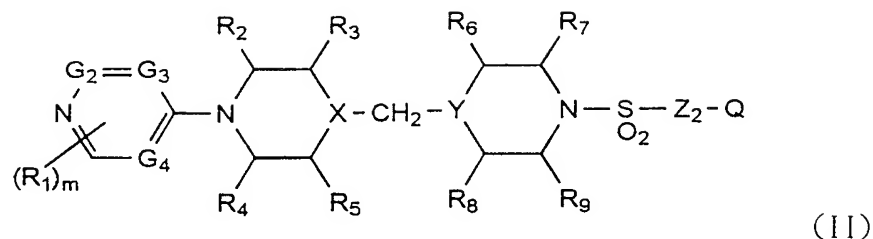
ーナフチル基、ビフェニリル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、が好ましく、

これらは無置換であるかまたはヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基、N'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基もしくはエトキシ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されているものが好ましく、更に好ましくは、塩素原子または臭素原子で1, 2もしくは3個置換されているものが好ましい。

本発明化合物は式(I)の化合物またはその塩であるが、好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は以下の通りである。

(1) 式(I)において、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ のうち少なくとも1つがNである化合物またはその塩が好ましい。

より好ましくは、少なくとも $G_1$ がNであり、mが0~2、nが1であり、 $Z_1$ が-SO<sub>2</sub>-である化合物またはその塩である。この場合、式(I)は式(II)としても表記される。式(II)の各置換基の定義は、式(I)のそれぞれと同義である。



さらに好ましくは、 $G_2 \sim G_4$  の組み合わせにおいて、 $G_2$  ,  $G_3$  ,  $G_4$  が C H であるか、 $G_3$  が N、 $G_2$  ,  $G_4$  が C H であるか、 $G_3$  ,  $G_4$  が N、 $G_2$  が C H であり、 $R_1$  が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いは  $G_1 \sim G_4$  の何れかとともに形成される N-オキシド基であり、 $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_4$  ,  $R_5$  はそれぞれ水素原子、メチル基またはエチル基であり、 $R_6$  ,  $R_7$  ,  $R_8$  ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒に、なってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチル基、エチル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基もしくはベンジル基（ここで  $R_6 \sim R_9$  までの置換基中において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は 1 ないし 2 個のメチル基またはエチル基で置換されていてもよい）であり、

X が C H で Y が C H もしくは N ; X が N で Y が C H であり、

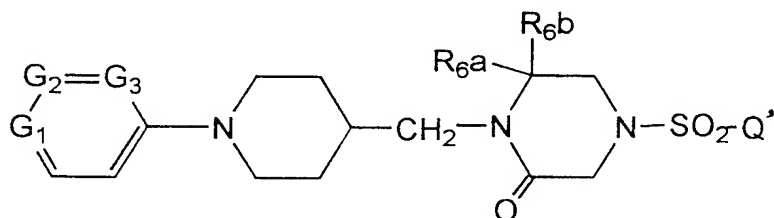
Z<sub>2</sub> は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基であり、

Qはフェニル基、ビフェニリル基、1-ナフチル基もしくは2-ナフチル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基であり、これらは、先述のB群の置換基もしくはB群の置換基により1ないし3個置換されていても良い低級アルキル基により、1ないし3個置換されていても良い。

とりわけ好ましくは、G<sub>1</sub>がN、G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, G<sub>4</sub>がCHであり、R<sub>1</sub>が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いはG<sub>1</sub>とともに形成されるN-オキシド基であり、mは0, 1, 2であり、R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>は何れも水素原子であり、R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、N-(2-エチルチオエチル)カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基であり、XがCH、YがNであり、式-Z<sub>2</sub>-Qで示される基が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニリル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基

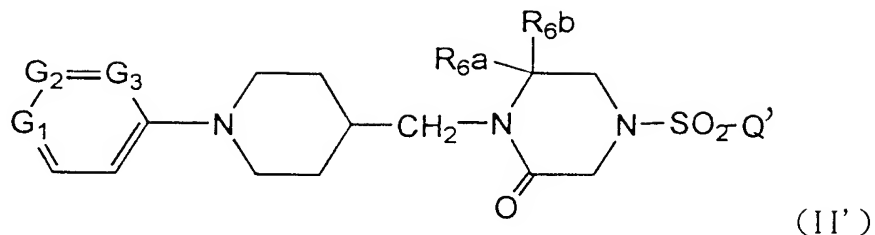
または1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはヒドロキシ基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基もしくはN'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されている化合物もしくはその塩である。

或いはまた、式(I)のうち、 $G_4$ がCHであり、 $R_1$ 、 $R_2 \sim R_5$ 、 $R_7$ および $R_9$ が全て水素原子であり、 $R_6$ はその結合している炭素原子と一緒になって、 $R_{6a}-C-R_{6b}$  ( $R_{6a}$ と $R_{6b}$ の一方は水素原子で他方は $R_6$ の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくは $R_{6a}$ と $R_{6b}$ が同時に低級アルキル基である)を表し、 $R_8$ がその結合する炭素原子と共にカルボニル基であり、また $-Z_2-Q$ を $Q'$ として示すと以下の構造が示される(式中の各置換基の定義は式(I)と同じである)。



このうち各置換基を好ましいものに限定したものとして下記式(I I')が挙げられる。





(式中、 $G_1$  ,  $G_2$  ,  $G_3$  は独立にCH又はNであるが少なくとも1つはNであり；

$R_{6a}$ および $R_{6b}$ の一方は水素原子、他方は、

1) カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノーもしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_p$ 、 $\text{S}(\text{O})_q$ 、 $\text{R}_{10}$ または $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_r$ 、 $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ で示される基から選ばれる基(式中 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ および $\text{R}_{12}$ は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 $p$ は0~4の整数、 $q$ は0~2の整数、 $r$ は1~4の整数である)であるか、又は

3)  $\text{R}_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $\text{R}_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルアミ

ノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基であり、

或いは、 $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基であり、

$Q'$  は任意のハロゲン原子1～4個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基である)。

なお、式(I I')において少なくとも $G_1$ がNであるものが好ましい。

さらに好ましくは、 $G_2$ 、 $G_3$ の組み合わせにおいて、 $G_2$ 、 $G_3$ がCHであるか、 $G_3$ がN、 $G_5$ がCHであり、

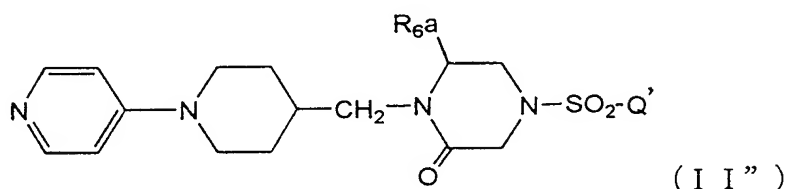
$R_{6a}$ および $R_{6b}$ の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>S(O)<sub>0</sub>R<sub>10</sub>またはCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基でありまたは $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $R_{10}$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 $R_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；或いは $R_{6a}$ お

よび $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基であり、

$Q'$  はフェニル基、ビフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基もしくはスチリル基であり、これらは、任意のハロゲン原子1ないし4個で置換されていても良い。

とりわけ好ましくは、式(I I')において、 $G_1$  がN、 $G_2$  ,  $G_3$  がCHであり、 $Q'$  が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素原子で1, 2もしくは3個置換されているものであり、特に $Q'$  が6-ハロゲノ-2-ナフチル基、p-ハロゲノスチリル基を有する化合物もしくはその塩である。

また、更に好ましいものに限定すると、式(I I'')



(式中 $R_{6a}$ および $Q'$  は、式(I I')の $R_{6a}$ の置換基および $Q'$  の定義を表わすが、より好ましくは、 $R_{6a}$ がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、或いは $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり；ここで $R_{15}$ は、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-若しくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基(アルドキシム基)であり、更に好

ましくはR 6 aがカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基であり、Q' が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素原子で1, 2もしくは3個置換されているものであり、より好ましくは、Q' が6-ハロゲノ-2-ナフチル基、p-ハロゲノスチリル基である)の化合物もしくはその塩が挙げられる。

また、好ましい例として、以下のものが列挙される。

- 1- [1- ((E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イル]-4-(4-ピリジル) ピペラジン；
- 1- [1- ((E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ピリジル) ピペラジン；
- 1- [(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン；
- 4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン；
- 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン；
- 4-(6-ブロモナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン；
- 4-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリ

- ジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (4-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- [3- (エトキシカルボニルメチル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル] -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] -4- [3- (トリフルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル] ピペラジン ;
- 4- (3-ニトロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (ベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4- (2-メチルベンゾチアゾール-6-イルスルホニル) -1- [1- (4-

ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(4-フェニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-カルボキシ-2-クロロベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-[5-(カルボキシメチル)-2-クロロベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-アセトアミドナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-アミノナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(5-アミノナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(6-ブロモナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(ナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリ

- ジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン ;
- 4-(6-メチルナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジ  
ル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン ;
- 4-(6-シアノナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジ  
ル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン ;
- 4-(6-ヒドロキシナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピ  
リジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン ;
- 4-(1-フルオロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリ  
ジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン ;
- 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-エトキシカルボニル  
-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-ヒドロキシメチル  
-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 2-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[  
1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-[(2-エトキシカ  
ルボニル) アセチル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチ  
ル] ピペラジン ;
- 2-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-  
1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン ;
- 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-[N-(エチルチオ  
エチル) アミノカルボニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イ

ルメチル] ピペラジン；

2-アセチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン；

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-(N, N-ジメチルアミノカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン。

これらの化合物は、また先述の塩を形成しうる。塩として好ましくはメタンスルホン酸塩もしくは塩酸塩が例示される。

或いはまた、とりわけ好ましい具体例として、以下ものが挙げられる。

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；

6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン；

6-アセトキシメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オ



ン；

4－〔（E）－4－クロロスチリルスルホニル〕－6－エトキシカルボニル－1  
－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン－2－  
オン；

6－カルボキシ－4－〔（E）－4－クロロスチリルスルホニル〕－1－〔1－  
（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン－2－オン；

6－アミノカルボニル－4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－  
1－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン－2－オ  
ン；

6－アルドオキシミル－4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－  
1－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン－2－オ  
ン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－モルホリノカルボニ  
ル－1－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン－2  
－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－ジメチルアミノカル  
ボニル－1－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン  
－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－メトキシアミノカル  
ボニル－1－〔1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル〕ピペラジン  
－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－（4－ヒドロキシピ

ペリジンカルボニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - アミノメチル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - モルホリノメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ジメチルアミノメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - アセタアミドメチル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メタンスルホニルアミドメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジンメチル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ジメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - アセトキシメチル - 4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 6 - カルボキシ - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - n - プロポキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - n - プロポキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - イソプロポキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - イソプロポキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - t - ブトキシカルボニル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6, 6 - ジメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、

或いは (R) - 4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン。

これらの化合物はまた先述の塩を形成しうる。塩として好ましくはメタンスルホン酸塩もしくは塩酸塩が例示される。

また、式 (I) において、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$  は何れも CH である化合物又はその塩も好ましい。

より好ましくは、 $R_1$  が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、 $m$  は 0, 1, 2 であり、 $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  は何れも水素原子であり、 $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  はそれぞれが結合している環状の炭素原子と一緒にカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N$ -メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、 $N$ -(2-エチルチオエチル)カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基であり、 $X$  が  $CH$ 、 $Y$  が  $N$  であり、式  $Z^2-Q$  で示される基が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基または 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはヒドロキシ基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、 $N'$ -シアノーグアニジノ基もしくは  $N'$ -メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基から任意に選ばれる置換基で 1, 2 もしくは 3 個置換されている化合物もしくはその塩である。

また、本発明化合物は不斉炭素有する場合があり、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

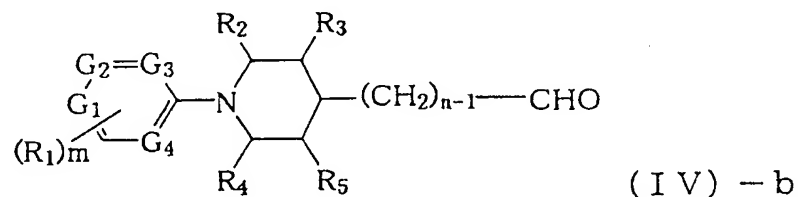
本発明化合物（I）は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側差の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

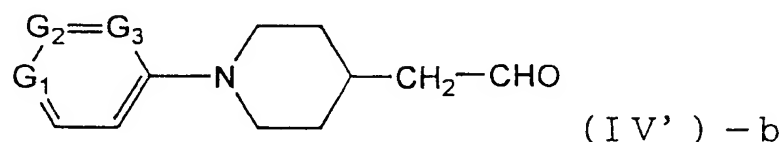
更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載さ

れた化合物に限定されるものではなく、式（I）で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

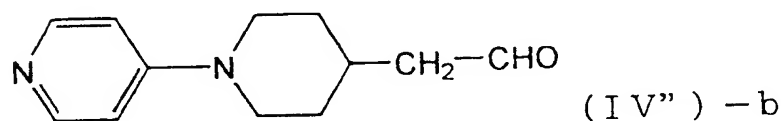
また、本発明は、適当な保護基で保護されていても良い式（IV）-b



（式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $n$ および $m$ の定義は式（I）の各々の定義と同一である。また定義の好ましい組合せも同様である。）の化合物またはその塩を含む。とりわけ、式（IV'）-b

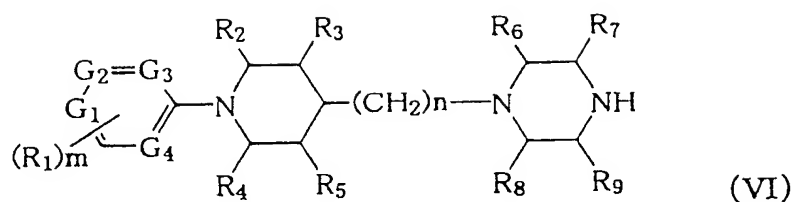


（式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ の定義は式（II'）の各々の定義と同一である。また好ましい定義の組合せも同様である。）の化合物が有用であり、特に、式（IV''）-b

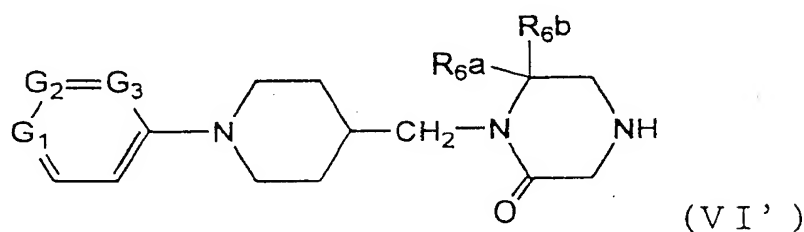


の化合物が有用である。これらは少なくともそれぞれ式（I）もしくは、式（II）'、式（II）''の化合物またはその塩の製造に係る中間体として有用である。

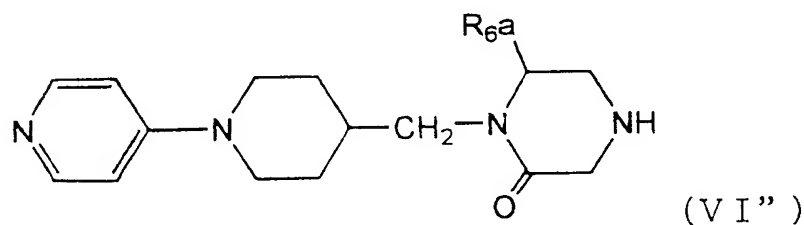
また、本発明は、適当な保護基で保護されていても良い式（VI）



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は式(I)と同一の定義を表す。  
また、好ましい定義の組合せも式(I)の場合に準ずる。)の化合物またはその  
塩を含む。とりわけ、式(VI') )



(式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ の定義は式(II')の各々の定義と同一である。ま  
た好ましい定義の組合せも同様である。)の化合物またはその塩が有用であり、  
特に、式(VI'') )



(式中、 $R_{6a}$ の定義は式(II'')のものと同じである。)の化合物が有用  
である。これらは少なくともそれぞれ式(I)もしくは、式(II')、式  
(II'')の化合物またはその塩の製造中間体として有用である。

上記の式(IV)-bや式(VI)等の中間体の塩としては、式(I)の塩の  
説明に相当する酸付加塩もしくは塩基との塩が含まれるが、製薬学的な制約は必  
ずしも必要ないことは当業者に理解される。また、これらの適当な保護基につい  
ても、後述の式(VII)のPや適当な教科書例えば、プロテクティブグループ



スインオーガニックシンセシス第2版、1991年などを参照することにより当業者が適宜選択できる。

(製造法)

式(I)で表される本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。以下の<製造法1>、<製造法2>、<製造法3>および説明中の式(I)、式(I)-a、式(I)-b、式(III)、式(IV)-a、式(IV)-b、式(V)、式(VI)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、式(XVIII)、式(XIX)、式(XX)、式(XXI)-a、式(XXI)-b、式(XXII)、式(XXIII)、式(XXIV)、式(XXV)、式(XXVI)、式(XXVII)、式(XXVIII)、式(XXIX)、式(XXX)、式(XXXI)、式(XXXII)-a、式(XXXII)-b、式(XXXIII)、式(XXXIV)、および式(XXXV)で表される化合物さらに式中における $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、Q、X、Y、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、m、nの定義は、特に断らない限り、式(I)の各々に記載された先の定義と同一である。また、各々の定義を好ましいものに限定した場合には、以下の説明は、式(II)、式(II')或いは式(II'')の化合物の製造方法として理解される。

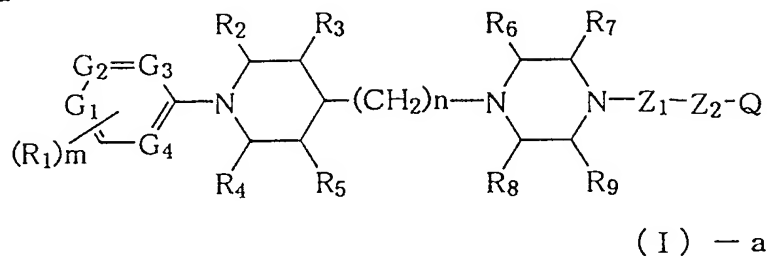
本発明化合物である式(I)で表わされる化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式(III)、式(IX)、式(XIV)、式(XIX)あるいは式(XXIV)で表される化合物またはそれらの塩から<製造法1>、<製造法2>および<製造法3>により製造することができる。

以下、詳細に製造方法を説明する。

<製造法 1>

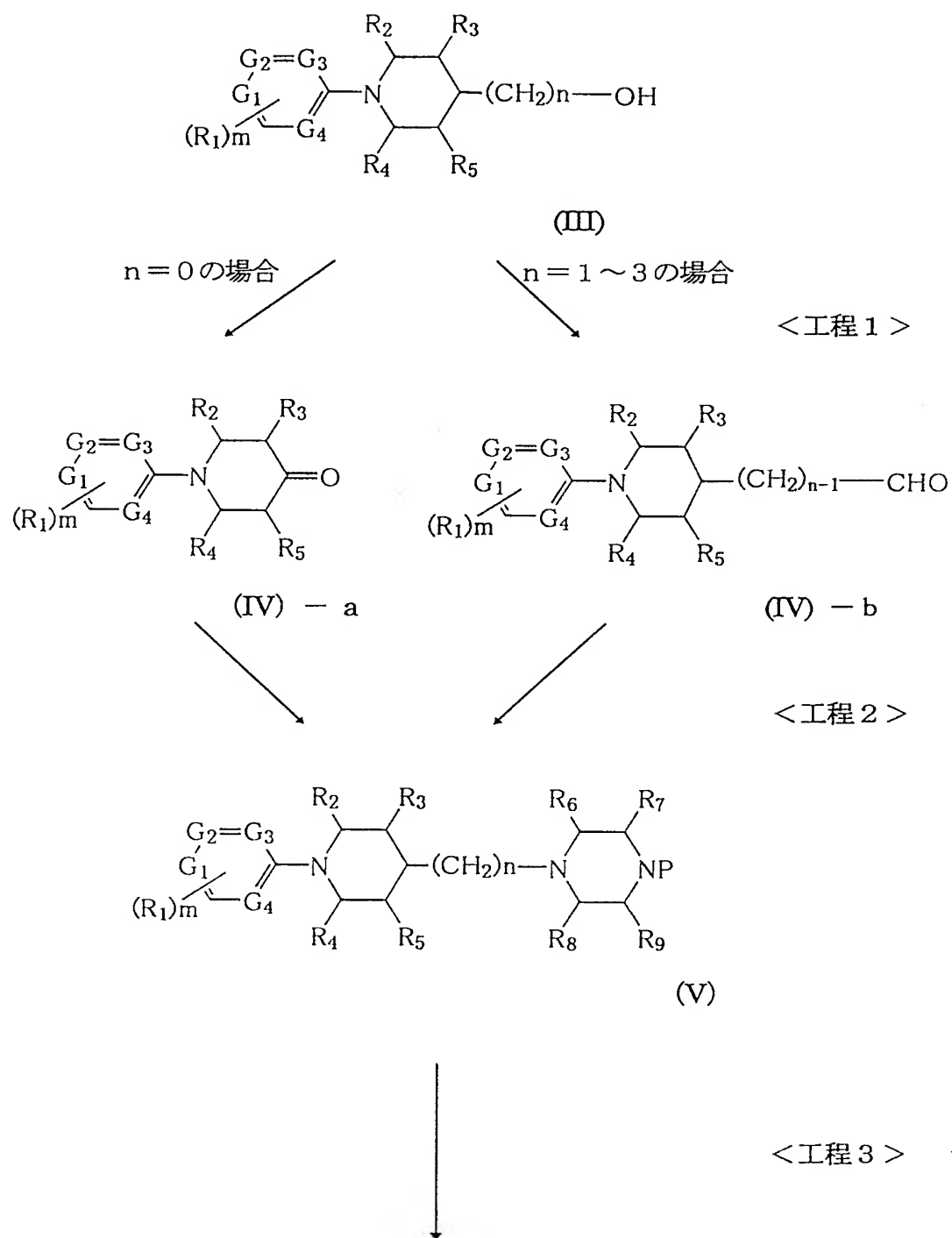
式 (I) で  $X = CH$ 、 $Y = N$  の場合の化合物群を式 (I) - a で表し、以下に製造法を示す。

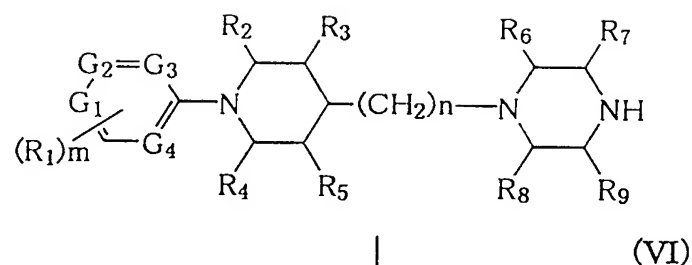
式 (I) - a



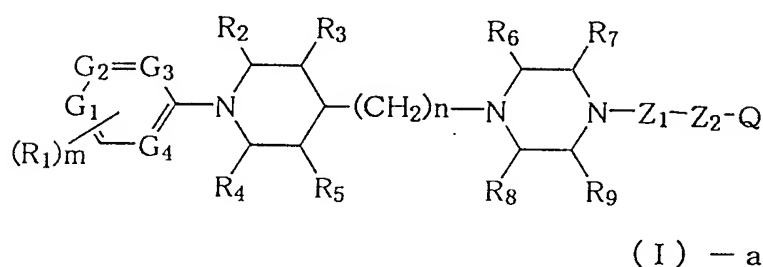
(式中における  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$  の定義は前記と同一である。) で表される化合物またはその塩は、以下の方法 (製造法 1 - 1) (製造法 1 - 2) (製造法 1 - 3) により製造される。

(製造法 1 - 1)





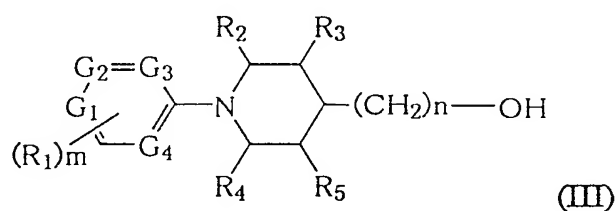
&lt;工程 4&gt;



(製造法 1 - 1)

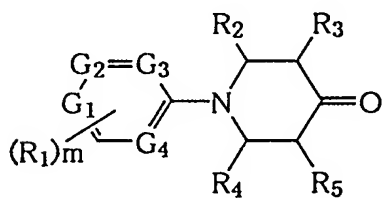
&lt;工程 1&gt;

市販品より容易に誘導可能な式 (III) で表わされる化合物またはその塩

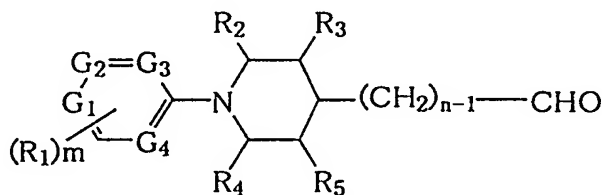


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_5$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す) の酸化反応を行う。以下に、より詳細に製造方法を説明するがこの方法に何ら限定されるものではない。式 (III) で表わされる化合物またはその塩を Swern 酸化 (ジメチルスルホキシド (DMSO) / しょう酸クロリド)、テトラプロピルアンモニウムパールテナート (TPAP) / N-メチルモルホリン-N-オキシド酸

化、C o r e y - K i m 酸化 (N-クロロスクシンイミド (NCS) -ジメチルスルフィド (DMS) 錯体)、ピリジニウムジクロメート (PDC) 酸化、ピリジニウムクロクロメート (PCC) 酸化、J o n e s 酸化 ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{Cr(VI)}/\text{硫酸}$ ) 等の酸化反応、好ましくはDMSO/しゅう酸クロリドを用い、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、 $-78^\circ\text{C}$ から $0^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-78^\circ\text{C}$ から $-65^\circ\text{C}$ で、反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間でS w e r n 酸化を行い、 $n=0$ の場合は、下記式 (IV) - a を、 $n=1\sim 3$ の場合は下記式 (IV) - b で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(IV) - a

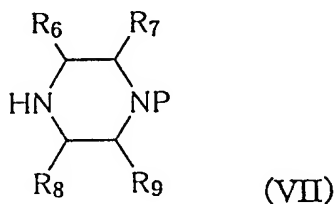


(IV) - b

(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_5$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す。)

## < 工程 2 >

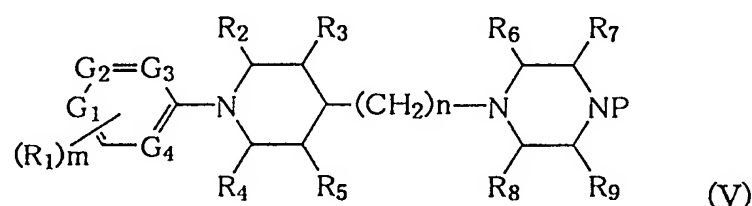
次に、< 工程 1 > で得られた式 (IV) - a、式 (IV) - b で表される化合物またはその塩と式 (VII) で表される化合物またはその塩



(VII)

(式中、 $R_6 \sim R_9$  は前記と同一の定義を表し、P は t-ブトキシカルボニル、

ベンジルオキシカルボニルを代表とするカルバメート類、ホルミル、アセチル、ベンゾイルを代表とするアミド類、ベンジル、アリル、トリチル、メトキシメチルを代表とするアルキル類等の２級アミンの保護基を表す）とトルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸存在下に、アルゴン雰囲気下、還元剤を用い反応を行う。一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用可能であるが、中でも好ましくはナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド等の還元剤を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から室温で、好ましくは氷冷下で反応が十分進行する時間、具体的には３時間から１２時間で還元的アミノ化反応を行い、式（V）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

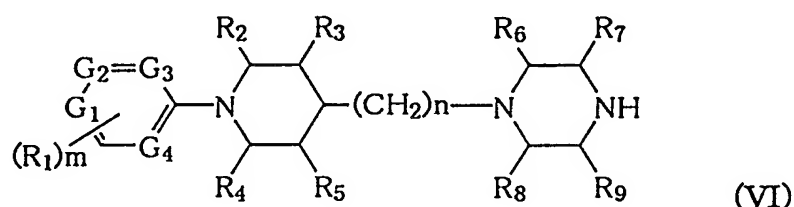


（式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $P$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す）

### <工程 3>

次に、<工程 2>で得られた式（V）で表される化合物またはその塩をアニソールの存在下あるいは非存在下、好ましくは存在下に、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、あるいは、約５％から２０％の塩化水素ガスを含むメタノール

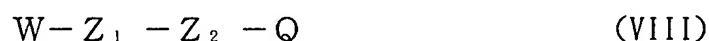
溶液、または約 5 % から 20 % の塩化水素を含む酢酸エチル溶液を用い、アルゴン雰囲気下に、氷冷下から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には 3 時間から 12 時間で脱保護反応を行い、式 (VI) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す)

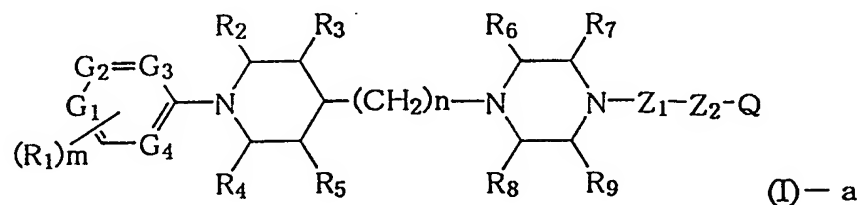
#### < 工程 4 >

次に、< 工程 3 > で得られた式 (VI) で表される化合物またはその塩と式 (VIII) で表される反応性誘導体またはその塩



(式中、 $W$  はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表し、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Q$ 、は前記と同一の定義を表す) と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、

室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行うか、あるいはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル( DEAD) を用い式 (VIII) で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中(例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) にて室温または室温から溶媒の沸点までの温度で加熱して、式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。

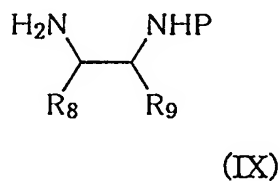


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

あるいは、製造法1-2に記載した方法で製造できる。

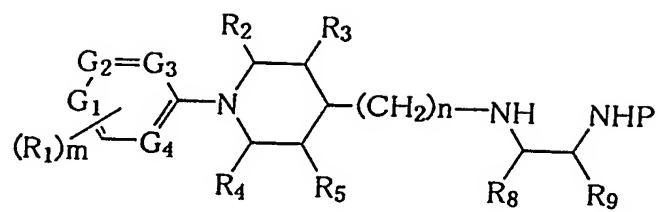
以下に製造法1-2を記載する。

(製造法1-2)



<工程1>

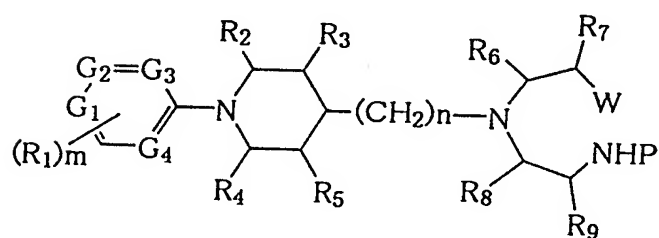




(X)



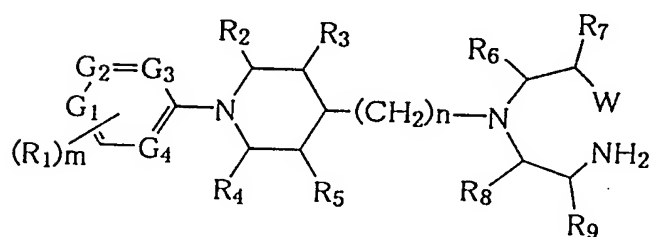
&lt;工程 2 &gt;



(XI)



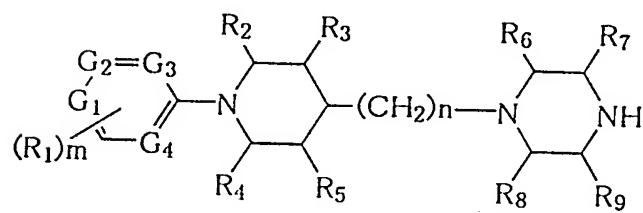
&lt;工程 3 &gt;



(XII)



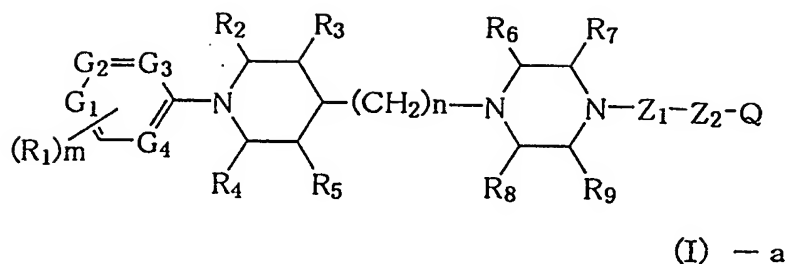
&lt;工程 4 &gt;



(VI)



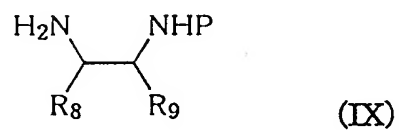
## &lt;工程 5&gt;



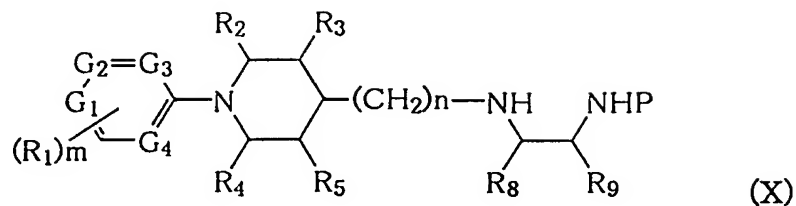
(製造法 1 - 2)

## &lt;工程 1&gt;

(製造法 1 - 1) <工程 1>と同様な方法で市販品より誘導した式 (IV) - a あるいは式 (IV) - b で表される化合物またはその塩と式 (IX) で表される化合物またはその塩



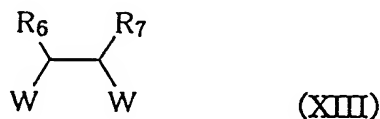
(式中、P、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub> は前記と同一の定義を表す) を (製造法 1 - 1) <工程 2>と同様な方法で反応を行い、式 (X) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $P$ 、 $R_1 \sim R_5$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

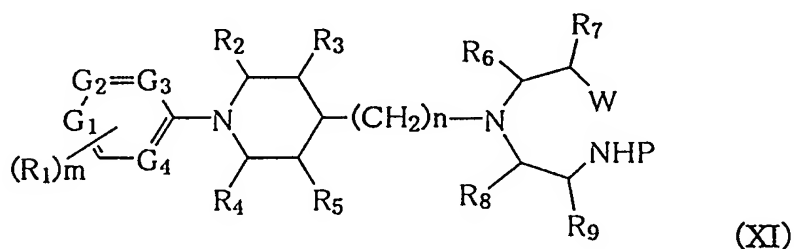
## <工程 2>

次に、<工程 1>で得られた式 (X) で表される化合物またはその塩と式 (XIII) で表される化合物またはその塩



(式中、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $W$ は前記と同一の定義を表す) と、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間で反応を行うか、あるいはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル

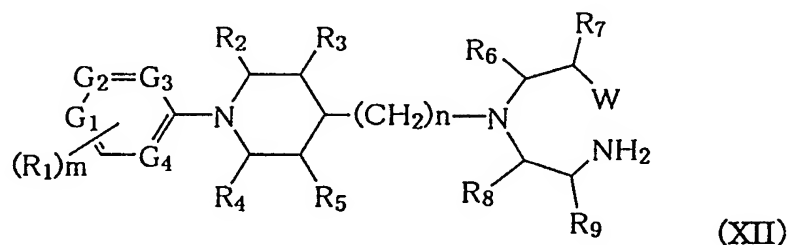
(DEAD) を用い式 (XIII) で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）室温または室温から溶媒の沸点までの温度で加熱して、式 (XI) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



（式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $P$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $W$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す）

#### <工程 3>

次に、<工程 2> で得られた式 (XI) で表される化合物またはその塩を（製造法 1-1）<工程 3> と同様な反応を行うことにより、式 (XII) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

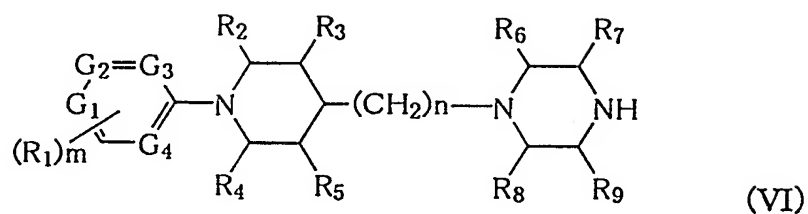


（式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $W$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す）

#### <工程 4>

次に、<工程 3> で得られた式 (XII) で表される化合物またはその塩を（製造法 1-2）<工程 2> と同様な反応を行い、式 (VI) で表される化合物または

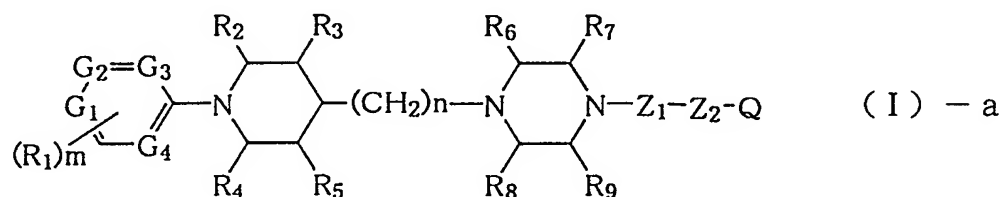
その塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

<工程 5>

次に、<工程 4>で選られた式 (VI) で表される化合物またはその塩と式 (VIII) で表される化合物またはその塩を(製造法 1-1) <工程 4>と同様な反応を行い、式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。

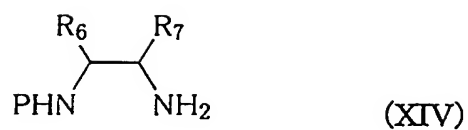


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

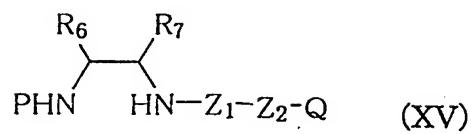
あるいは、製造法 1-3 に記載した方法で製造できる。

以下に製造法 1-3 を記載する。

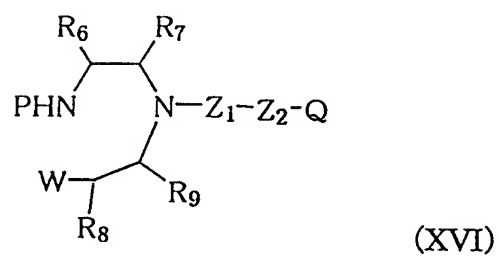
(製造法 1 - 3)



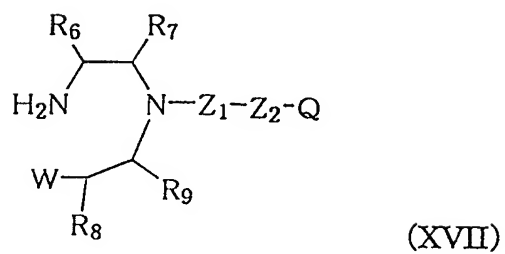
&lt;工程 1&gt;



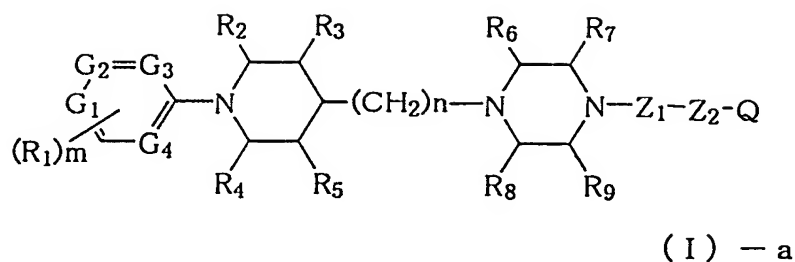
&lt;工程 2&gt;



&lt;工程 3&gt;



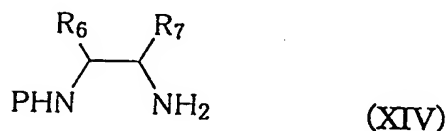
&lt;工程 4&gt;



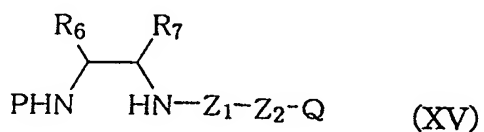
(製造法 1 - 3)

#### <工程 1>

市販品から容易に誘導可能な式 (XIV) で表される化合物またはその塩



(式中、P、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> は前記と同一の定義を表す) と式 (VIII) で表される化合物またはその塩を (製造法 1 - 1) <工程 4>と同様の反応を行い式 (XV) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



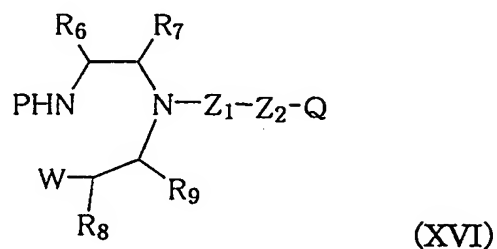
(式中、P、Q、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub> は前記と同一の定義を表す)

#### <工程 2>

次に、<工程 1>で得られた式 (XV) で表される化合物またはその塩と市販品あるいは市販品より容易に誘導される式 (XVIII) で表される化合物またはその塩



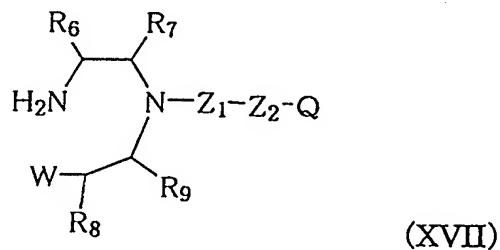
(式中、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $W$ は前記と同一の定義を表す)を(製造法1-2)＜工程2＞と同様な反応を行い式(XVI)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $P$ 、 $Q$ 、 $R_6 \sim R_9$ 、 $W$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ は前記と同一の定義を表す)

### ＜工程3＞

次に、＜工程2＞で得られた式(XVI)で表される化合物またはその塩を(製造法1-1)＜工程3＞と同様な反応を行い、式(XVII)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



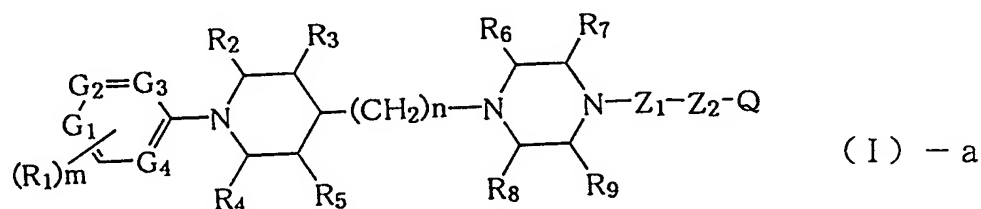
(式中、 $Q$ 、 $R_6 \sim R_9$ 、 $W$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ は前記と同一の定義を表す)

### ＜工程4＞

次に、＜工程3＞で得られた式(XVII)で表される化合物またはその塩を、



(製造法 1 - 1) <工程 1>と同様な方法で市販品より誘導した式 (IV) - a あるいは式 (IV) - b で表される化合物またはその塩と (製造法 1 - 1) <工程 2>と同様の方法で反応を行い、式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。

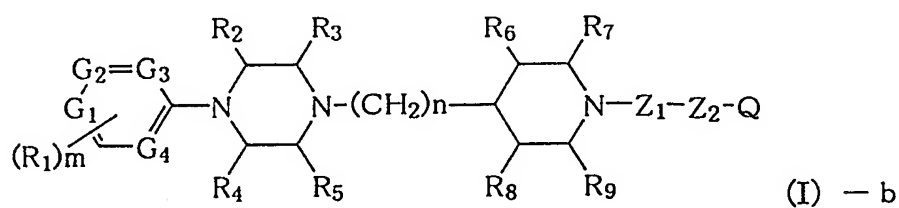


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

#### <製造法 2>

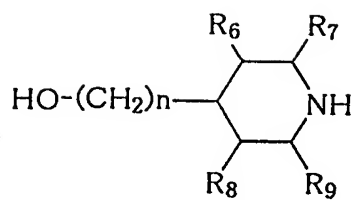
式 (I) で  $X=N$ 、 $Y=CH$  の場合の化合物群を式 (I) - b で表し、以下に製造法を示す。

式 (I) - b で表わされる化合物またはその塩



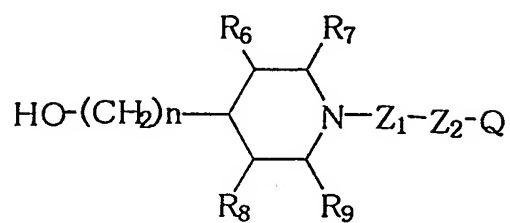
(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す) は、(製造法 2 - 1) および (製造法 2 - 2) に示すように製造される。

(製造法 2 - 1)



(XIX)

&lt;工程 1&gt;

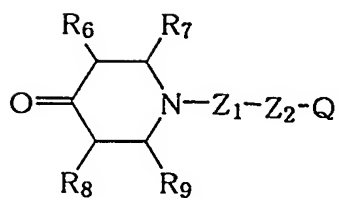


(XX)

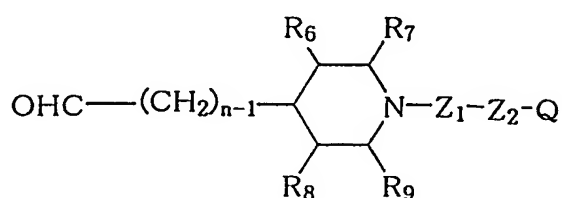
n = 0 の場合

n = 1 ~ 3 の場合

&lt;工程 2&gt;

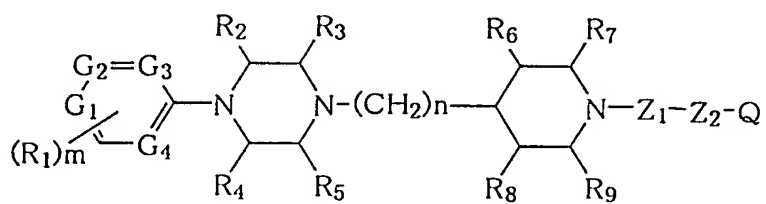


(XXI) - a



(XXI) - b

&lt;工程 3&gt;

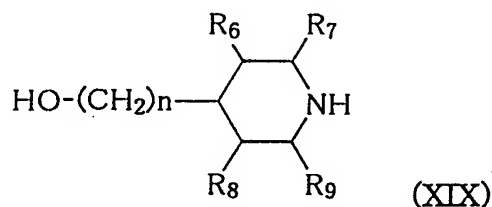


(I) - b

(製造法 2 - 1)

<工程 1>

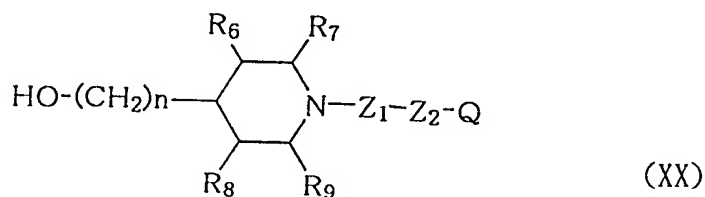
市販品あるいは文献公知の方法で市販品より得られる式 (XIX) で表わされる化合物もしくはその塩



(式中、 $R_6 \sim R_9$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す) を、式 (VIII) で表される反応性誘導体またはその塩



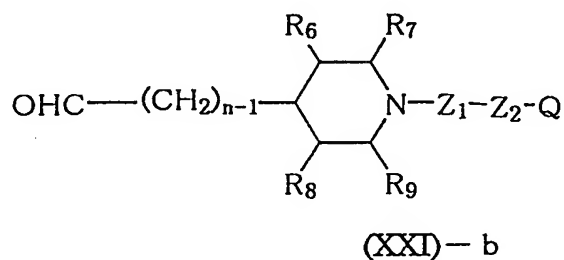
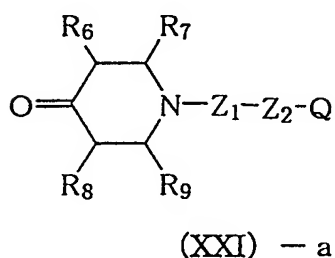
(式中、 $W$ はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表し、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Q$ 、は前記と同一の定義を表す) と (製造法 1 - 1) <工程 4>と同様な反応を行い、式 (XX) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $Q$ 、 $R_6 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $n$ 、は前記と同一の定義を表す)

### <工程 2>

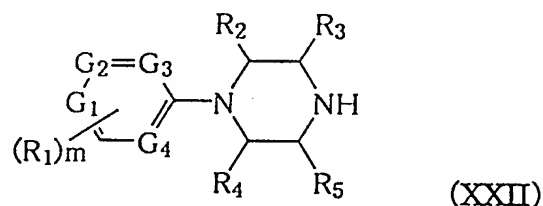
次に、<工程 1>で得られた式 (XX) で表わされる化合物もしくはその塩を (製造法 1-1) <工程 1>と同様な反応を行い、 $n = 0$  の場合は下記式 (XXI) - a を  $n = 1 \sim 3$  の場合は下記式 (XXI) - b で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



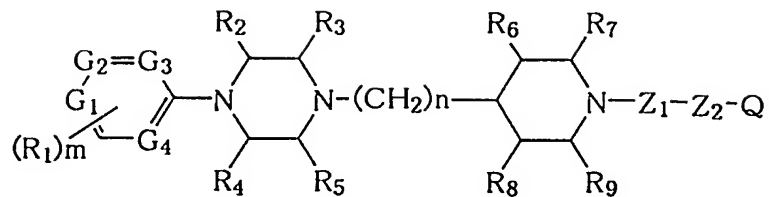
(式中、 $Q$ 、 $R_6 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

### <工程 3>

次に、<工程 2>で得られた式 (XXI) - a または式 (XXI) - b で表わされる化合物またはその塩を式 (XXII) で表わされる化合物またはその塩



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_5$ 、 $m$ は前記と同一の定義を表す) と (製造法 1-1) <工程 2>と同様の反応を行い、式 (I) - b で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



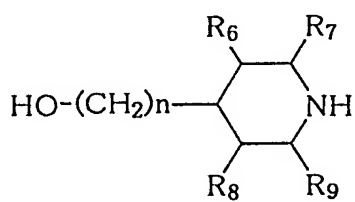
(I) - b

(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

あるいは、製造法 2 - 2 に示す方法でも製造することができる。

以下に製造法 2 - 2 を記載する。

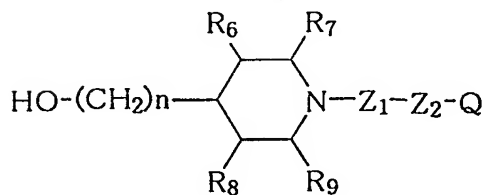
(製造法 2 - 2)



(XIX)



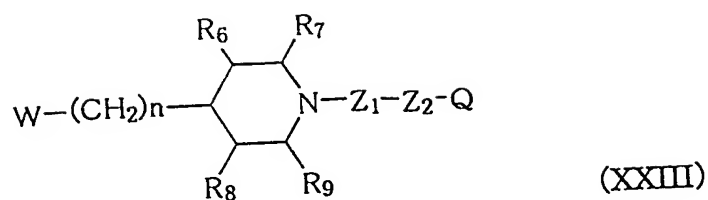
&lt;工程 1&gt;



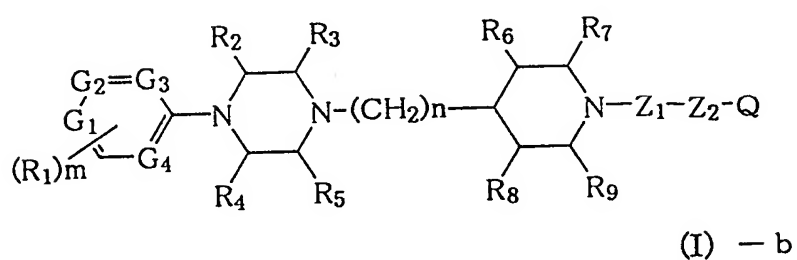
(XX)



&lt;工程 2&gt;



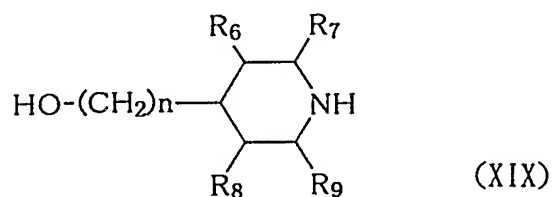
&lt;工程 3&gt;



(製造法 2 - 2)

&lt;工程 1&gt;

市販品あるいは文献公知の方法で市販品より得られる式 (XIX) で表わされる化合物もしくはその塩

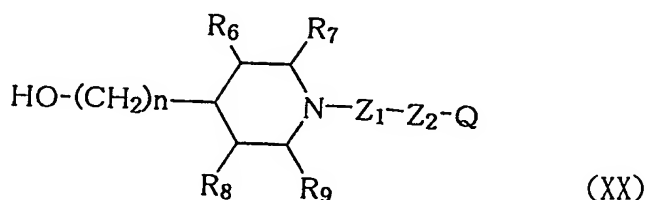


(式中、 $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す) を、式 (VIII) で表される反応性誘導体またはその塩



(式中、 $\text{W}$  はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニ

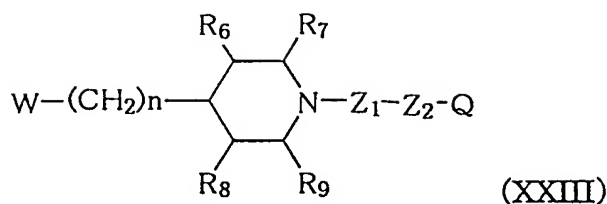
ルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表し、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Q$ 、は前記と同一の定義を表す)と(製造法1-1)<工程4>と同様な反応を行い、式(XX)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $Q$ 、 $R_6 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $n$ 、は前記と同一の定義を表す)

#### <工程2>

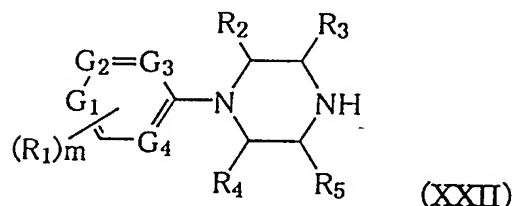
次に、<工程1>で得られた式(XX)で表わされる化合物またはその塩をクロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、チオニルクロライド、五塩化リン、オキシ塩化リン、チオニルブロマイド、五臭化リン、オキシ臭化リン、好ましくは、チオニルクロライド、チオニルブロマイドを用い、 $-20^\circ\text{C}$ から $50^\circ\text{C}$ で、好ましくは氷冷下から室温で反応を行うか、あるいは、四塩化炭素か四臭化炭素を溶媒として、トリフェニルホスフィンを用いて、室温から溶媒の還流下で反応を行う。あるいは、エーテル、THF等のエーテル系の溶媒、好ましくはエーテルを用い、三塩化リン、三臭化リン、好ましくは三塩化リンを用い、 $-20^\circ\text{C}$ から $50^\circ\text{C}$ で、好ましくは氷冷下で反応を行い、式(XXIII)で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、Q、R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub>、W、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す)

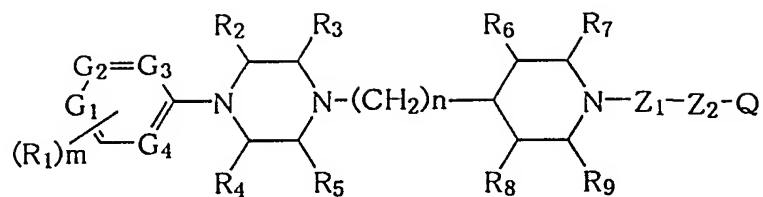
### <工程 3>

次に、<工程 2>で得られた式 (XXIII) で表わされる化合物またはその塩と式 (XXII) で表わされる化合物またはその塩



(式中、G<sub>1</sub> ~ G<sub>4</sub>、R<sub>1</sub> ~ R<sub>5</sub>、mは前記と同一の定義を表す) を例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式 (I) - b で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



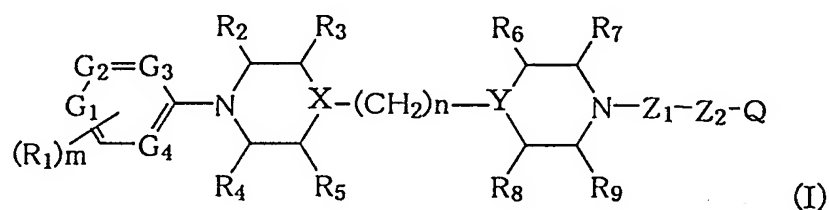


(I) - b

(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

< 製造法 3 >

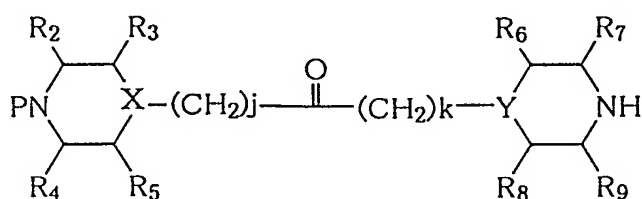
式 (I) で表わされる化合物またはその塩は以下の (製造法 3 - 1) でも製造することができる。



(I)

(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

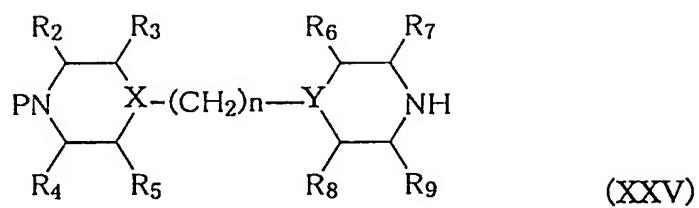
(製造法 3 - 1)



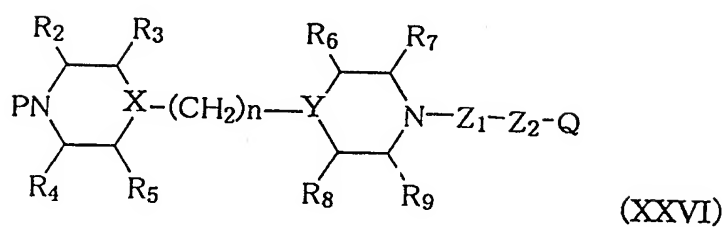
(XXIV)



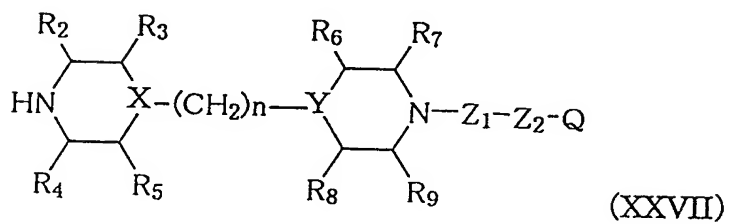
< 工程 1 >



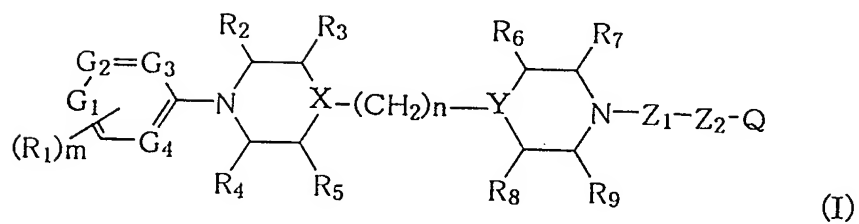
&lt;工程 2&gt;



&lt;工程 3&gt;



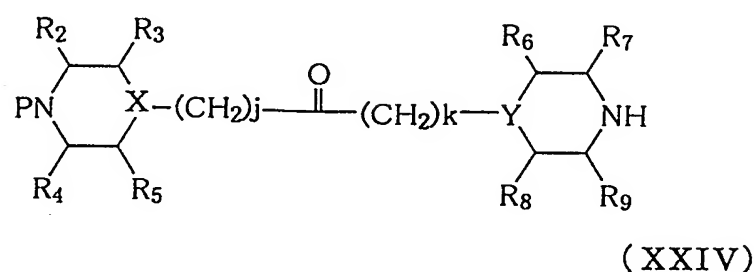
&lt;工程 4&gt;



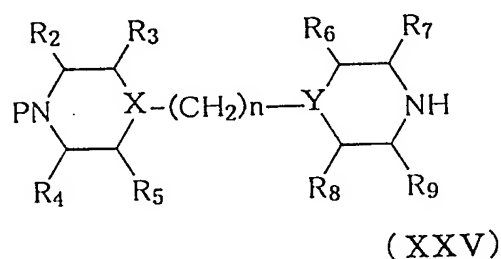
(製造法 3 - 1)

<工程 1>

文献 (WO 96 / 1 0 0 2 2 号公報) 公知の方法で製造された式 (XXIV) で表わされる化合物またはその塩



(式中、P、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、X、Yは前記と同一の定義を表し、j と k は 0 ~ 2 の整数を表し、かつ 2 つの環の間の架橋部の総炭素は 1 ~ 3 を表す) をエーテル、THF、DME、ジグライム (ジエチレングリコールジメチルエーテル) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは THF を溶媒として用い、アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムヒドライド、ジイソブチルアルミニウムヒドライド、ボランジメチルスルフィド錯体、ボラン THF 錯体、ボラントリメチルアミン錯体、アラン等の還元剤を用い、-78℃から溶媒還流下で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間で還元反応を行い、式 (XXV) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、P、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、X、Y、n は前記と同一の定義を表す)

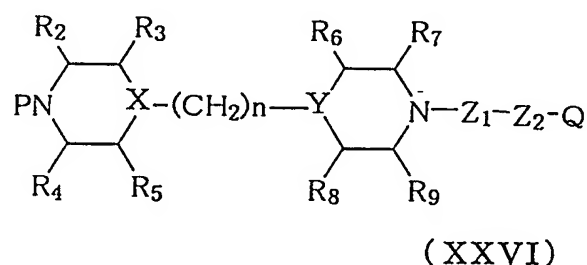
## &lt;工程 2 &gt;

次に、<工程 1 >で得られた式 (XXV) で表わされる化合物またはその塩を式 (VIII) で表わされる反応性誘導体



(式中、Wはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表し、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、Q、は前記と同一の定義を表す) と、(製造法 1-1)

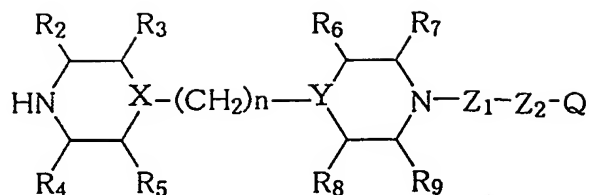
<工程 4 >と同様な反応を行うことにより、式 (XXVI) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、P、Q、 $R_2 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、X、Y、nは前記と同一の定義を表す)

## &lt;工程 3 &gt;

次に、<工程 2 >で得られた式 (XXVI) で表わされる化合物またはその塩を(製造法 1-1) <工程 3 >と同様な反応を行い、式 (XXVII) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。

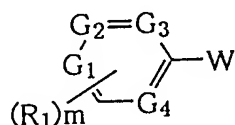


(XXVII)

(式中、Q、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、X、Y、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す)

#### <工程 4>

次に、<工程 3>で得られた式 (XXVII) で表わされる化合物またはその塩と市販品あるいは市販品より文献既知の方法で、容易に製造することができる下記式 (XXVIII) で表わされる化合物またはその塩



(XXX)

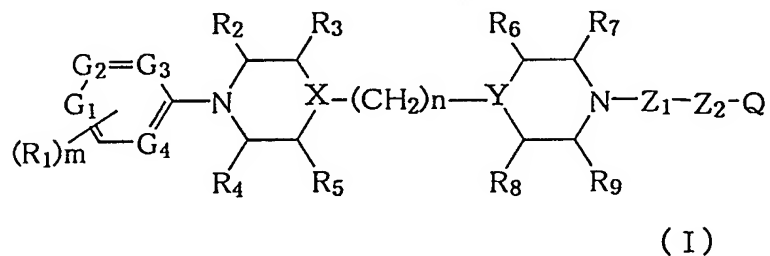
(式中、G<sub>1</sub> ~ G<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>、W、mは前記と同一の定義を表す) とを銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下あるいは非存在下に、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基好ましくはジイソプロピルエチルアミンを用いて、無溶媒あるいは DMF、DMSO、ジメトキシエタン (DME)、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI)、エトキシエタノール等の適当な高沸点溶媒、好ましくはエトキシエタノールで、室温から溶媒の沸点の温度範囲で、好ましくは還流下で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間反応させることにより得ることもできる。

場合によっては、銅、パラジウム、クロムやビスマス等の金属により、上記化

合物 (XXVIII) との錯体を形成し、活性を高め上記反応に用いてもよい。

上記の方法により、式 (I) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。

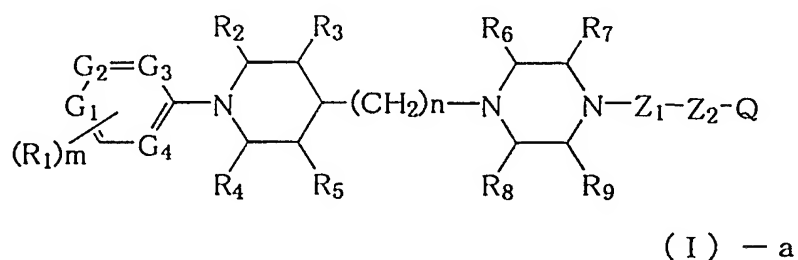
式 (I)



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

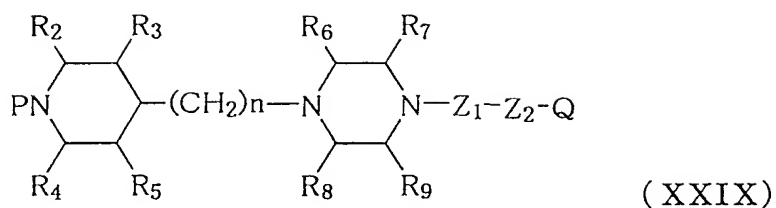
(製造法 3 - 2)

式 (I) - a で表わされる化合物群およびその塩 (式 (I) で  $X = C$ 、 $Y = N$  の場合) は以下に示す (製造法 3 - 2) でも製造することができる。

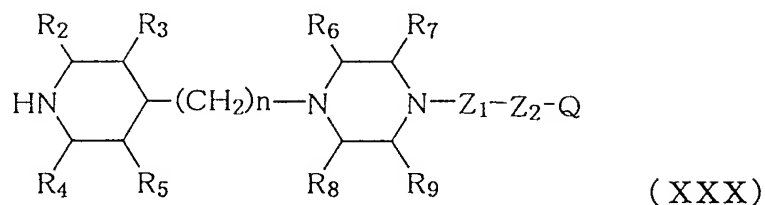


(式中における  $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ の定義は前記と同一である。)

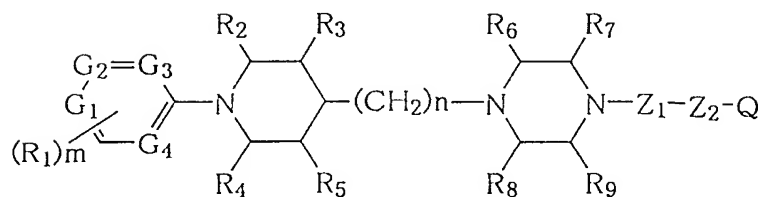
(製造法 3 - 2)



&lt; 工程 1 &gt;



&lt; 工程 2 &gt;

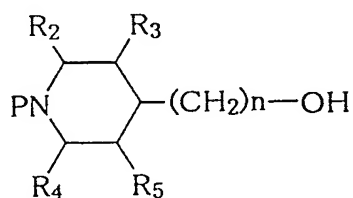


( I ) - a

&lt; 工程 1 &gt;

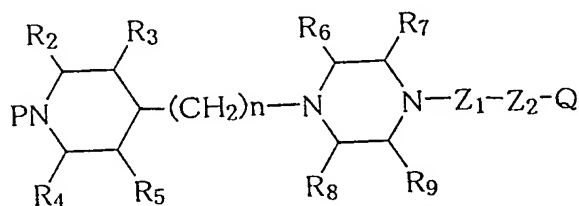
出発原料である式 (XXIX) で表される化合物またはその塩は下記に示す方法で主に製造される。しかし、その製造法に関しては、環上に存在する置換基の種類、保護基の種類によって異なり、ここに示す方法に特に限定されるわけではない。

(製造法 1-1) <工程 1>において出発原料として用いた式(III)で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能かあるいは市販品から容易に誘導可能な式(XXXI)で表される化合物またはその塩



(XXXI)

(式中、P、R<sub>2</sub> ~ R<sub>5</sub>、nは前記と同一の定義を表す)を出発原料として用い、(製造法 1-1) <工程 1> <工程 2> <工程 3> <工程 4>と同様の反応を行い式(XXIX)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

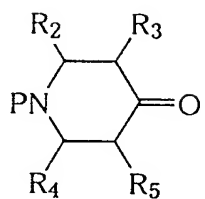


(XXIX)

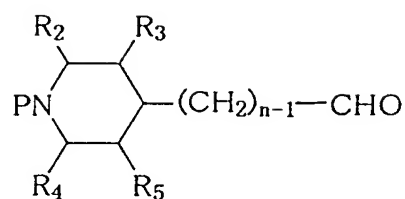
(式中、P、Q、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す)

あるいは(製造法 1-2) <工程 1>において出発原料として用いた式(IV)-a、式(IV)-bで表される化合物またはその塩の代わりに、式(XXXI)で表される化合物またはその塩より、(製造法 1-1) <工程 1>と同様の反応で容易に合成される式(XXXII)-a、式(XXXII)-bで表される化合物またはその塩





(XXXII) - a

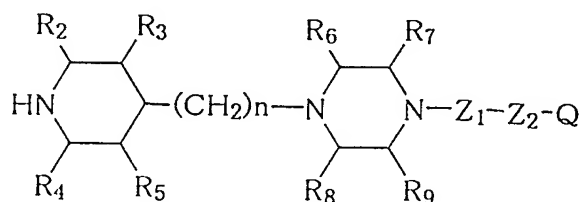


(XXXII) - b

(式中、P、 $R_2 \sim R_5$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)を出発原料として用い、(製造法1-2) <工程1> <工程2> <工程3> <工程4> <工程5>と同様の反応を行い、式(XXIX)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

あるいは(製造法1-3) <工程4>で出発原料として用いた式(IV) - a、式(IV) - bで表される化合物またはその塩の代わりに、上記に示した式(XXXII) - a、式(XXXII) - bで表される化合物またはその塩を用い、(製造法1-3) <工程4>と同様の反応を行い、式(XXIX)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

これらの方法で得られた式(XXIX)で表される化合物またはその塩を(製造法1-1) <工程3>と同様の反応を行い、式(XXX)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

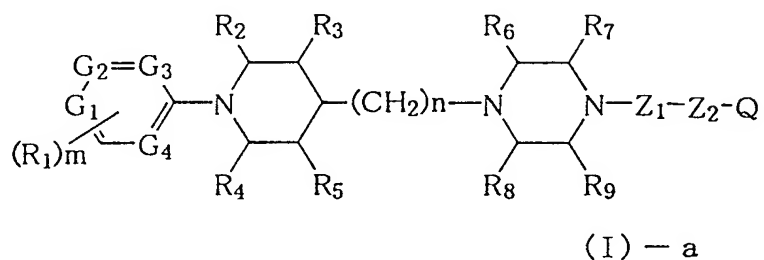


(XXX)

(式中、Q、 $R_2 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す)

<工程2>

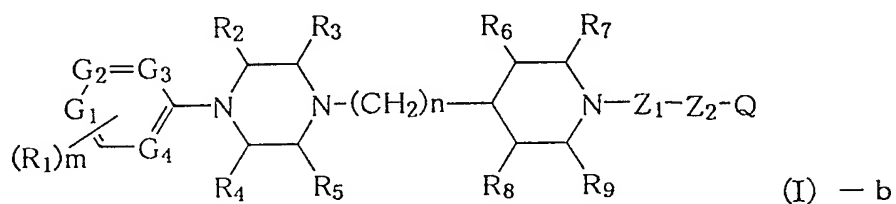
次に、＜工程 1＞で得られた式 (XXX) で表される化合物またはその塩を（製造法 3-1）＜工程 4＞と同様の反応を行い式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。



（式中における  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$  の定義は前記と同一である。）

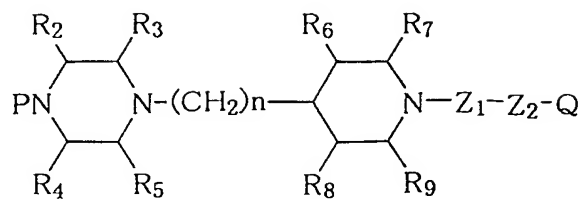
（製造法 3-3）

式 (I) - b で表わされる化合物またはその塩（式 (I) で  $X=N$ 、 $Y=C$  の場合）は、（製造法 3-3）でも製造することができる。



（式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$  は前記と同一の定義を表す）

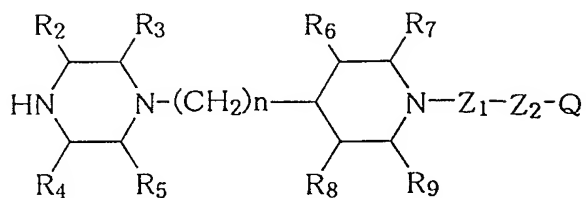
(製造法 3 - 3)



(XXXIII)



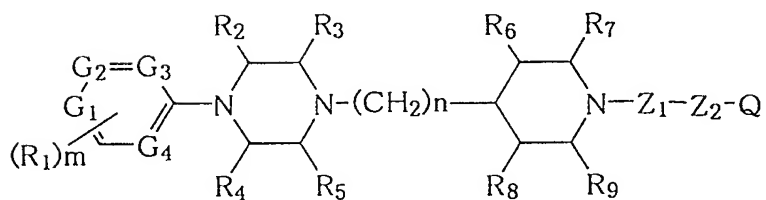
&lt;工程 1&gt;



(XXXIV)



&lt;工程 2&gt;



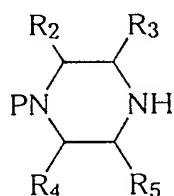
(I) - b

&lt;工程 1&gt;

出発原料である式 (XXXIII) で表される化合物またはその塩は下記に示す方法で主に製造される。しかし、その製造法に関しては、環上に存在する置換基の種

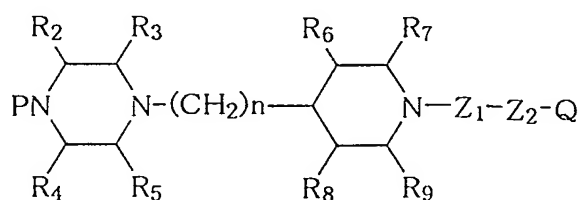
類、保護基の種類によって異なり、ここに示す方法に特に限定されるわけではない。

(製造法 2 - 1) <工程 3>において出発原料として用いた式(XXII)で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能かあるいは市販品から容易に誘導可能な式 (XXXV) で表される化合物またはその塩



(XXXV)

(式中 P、R<sub>2</sub> ~ R<sub>5</sub> は前記と同一の定義を表す) を出発原料として用い (製造法 2 - 1) <工程 3>と同様の反応を行い、式 (XXXIII) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

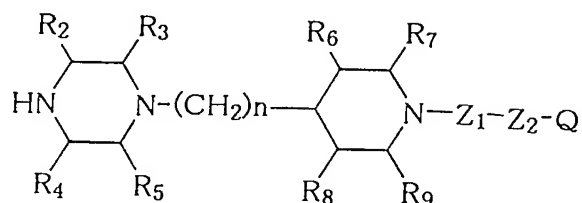


(XXXIII)

(式中、P、Q、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、n は前記と同一の定義を表す)  
あるいは、(製造法 2 - 2) <工程 3>においても出発原料として用いた式 (XXII) で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能かあるいは市販品から容易に誘導可能な式 (XXXV) で表される化合物またはその塩を用いて (製造法 2 - 2) <工程 3>と同様な反応を行い、式 (XXXIII) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

これらの方法で得られた式 (XXXIII) で表される化合物またはその塩を (製造

法 1 - 1) <工程 3>と同様の反応を行い式 (XXXIV) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

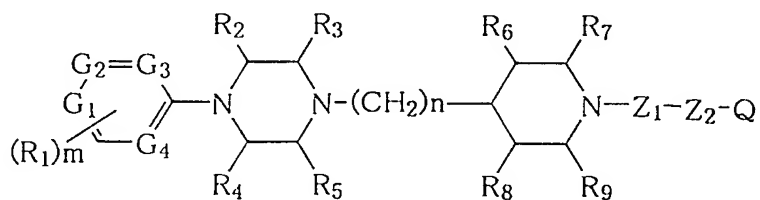


(XXXIV)

(式中、Q、R<sub>2</sub> ~ R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、n は前記と同一の定義を表す)

<工程 2>

次に、<工程 1>で得られた式 (XXXIV) で表される化合物またはその塩を (製造法 3 - 1) <工程 4>と同様の反応を行い式 (I) - b で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(I) - b

(式中、G<sub>1</sub> ~ G<sub>4</sub>、Q、R<sub>1</sub> ~ R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、m、n は前記と同一の定義を表す)

なお、以上の<製造法 1><製造法 2><製造法 3>の合成化合物中に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループ ス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups

in Organic Synthesis) 第2版、1991年の総説に記載の方法により行うことができる。

次に、本発明の治療、予防剤および医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

本発明の化合物は強力なFXa阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力なFXa阻害剤である。より詳しくは、他の酵素を阻害しない特異的なFXa阻害剤である。また、経口投与可能なFXa阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なFXa阻害剤である。本発明の化合物は、数多くあるセリンプロテアーゼの中で特異的にFXa活性を強力に阻害する。即ち、トリプシンやキモトリプシンはまったく阻害しないばかりか、同じ血液凝固系のセリンプロテアーゼであるトロンビンをも全く阻害しない。このことは、前記のトロンビン阻害剤が有する出血傾向等の問題を克服している。さらに、本発明の化合物は経口投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。そして経口投与剤としての利用価値も高い。

本発明の化合物を含有する組成物は、FXa阻害剤が有効な疾患の予防及び／または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、抗凝固剤であり、抗凝固剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。

即ち、これらの剤は、血栓または塞栓によって引き起こされる疾患の予防

及び／または治療に有効であり、具体的な疾患名としては、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓及び肺血管障害における疾病、腎栓塞さらにアテローム硬化血小板形成、末梢動脈閉塞症、抹消静脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群（D I C）、人工血管の術後・人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、P T C AまたはP T C A術後或いはステント留置後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。或いは、糖尿病に伴う血管内皮細胞障害の予防、移植もしくは活性化プロテイン C（A P C）レジスタンスに伴う凝固亢進状態、或いはまた、血管疾患、術後外傷、並びに肥満、妊娠、経口避妊薬の使用、持続性運動抑制もしくは癌等に付随した過剰な血液凝固、また妊娠中毒症などが挙げられる。またとりわけ、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓、好ましくは脳塞栓症発症の予防に、一過性脳虚血発作とくに再発予防剤に、深部静脈血栓症にあるいはD I Cの予防・治療に使用される。

これらの疾患のうち、本発明の剤は、医薬として用いる場合、特に予防的投与が推奨され特に重要である。本剤は直接の血栓溶解剤ではないし、直接の血小板凝集抑制剤でもない。すなわち、血栓傾向の患者あるいは、血栓・塞栓症の危険因子（リスクファクター）を有する患者に対して、血栓・塞栓の予防的投与が好ましい。特に、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症の患者はその病変部・移植部で血栓ができ易く、それが引き金となり脳梗塞を屢々誘発し、致命的な発作と

なることも少なくない。このような患者の誘発される血栓・塞栓、特に好ましくは脳塞栓症発症の予防に極めて有用な薬剤となりうる。

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、出血等の副作用が少なく、頻繁なモニタリングの必要もなく、長期間安心して使えるものである。

さらに換言すれば、本発明の剤は、心房細動・人工弁あるいは心臓弁膜症に伴う塞栓予防及び／または治療剤である。好ましくはこれらの疾患に伴う脳塞栓症発症の予防剤である。一過性脳虚血発作予防及び／または治療剤である。とくに再発予防剤である。そして、深部静脈血栓症或いはD I Cの予防及び／または治療剤である。

また、本発明化合物の中には $R_6$  ( $R_{6a}$ 或いは $R_{6b}$ )の置換基により薬物の吸収、分泌の経過を通じて容易に代謝を受けるものがある。そしてこれらの代謝物のうち本発明の化合物式(I)に含まれるものも存在し、強力なFXa阻害活性を有し薬理学的／薬物動態学的にきわめて興味深い知見を与える。

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、或いは実験室における試薬としても使用し得る。

更に、本発明化合物のFXa阻害作用により、インフルエンザウイルスの増殖阻害活性に基づくインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても可能である。



## 図面の簡単な説明

図 1 ～ 図 3 9 は本発明の化合物の構造式をテーブル形式で表わしたものである。S<sub>1</sub> は 6 員環例を R<sub>1</sub> の置換基とともに示し、S<sub>2</sub> はピペラジン環もしくはピペリジン環の組み合わせからなる 2 つの環を直接もしくはアルキレン基で架橋された部分の構造例を R<sub>2</sub> ～ R<sub>9</sub> の置換基とともに示し、S<sub>3</sub> は式 - Z<sub>1</sub> - Z<sub>2</sub> - Q の例を示す図である。

図 4 0 ～ 図 5 0 は、本発明実施例化合物の NMR のデータを示す図である。

## 発明を実施するための最良の形態

次に本発明の実験例、実施例について説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

本発明化合物の優れた F X a 阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

### 1) 酵素阻害作用の測定

#### a) ヒト F X a 阻害作用の測定

*i n v i t r o* における F X a 阻害活性はケトナーら（ジャーナルオブバイオロジカルケミストリー、2 6 5 巻、1 8 2 8 9 ～ 1 8 2 9 7 頁、1 9 9 0 年）の方法に準じて測定される。すなわち、ヒト F X a（エンザイムリサーチ社（Enzyme Research Laboratories, Inc.）製、0. 0 1 9 U / m l）をジメチルスルホキシド（DMSO）にて種々の濃度に希釈した検体および合成基質 S - 2 2 2 2（Chromogenix AB、0. 4 mM）と混合し Tris - 塩酸緩衝液（pH 7. 5）で 3 7 °C にてインキュベートする。検体の F X a 阻害活

性は405 nmの吸光度を連続的に観察し、初速度を検体非存在下における初速度と比較することにより算出される。なお、検体のFXa阻害活性は通常IC<sub>50</sub>値として表記される。

本発明化合物は、上記の方法によりFXa阻害活性を測定すると、IC<sub>50</sub>値で1 nM～1 μMの強度を示す。具体例を表1に示した。なお、当該測定系においては、比較対照1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン(WO 96/10022号公報の実施例中39の2bの化合物)は0.15 μMのIC<sub>50</sub>値を示した。

表 1

実施例化合物番号	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 39	0.019
実施例 40	0.0074
実施例 46	0.017
実施例 47	0.013
実施例 52	0.012
実施例 54	0.0085
実施例 55	0.0074
実施例 60	0.016
実施例 61	0.070
比較対象	0.15

本発明実施例の化合物は、比較対照化合物と同等もしくはそれ以上の強力な阻害活性を有するものである。

## 2) 抗凝固活性の測定 (in vitro)

### a) 外因系凝固時間の測定

トロンボプラスチン時間 (PT) を種々の濃度に希釈した検体存在下において測定する。すなわち、DMSOにて種々の濃度に希釈した検体とラット血漿を混

合し、37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン試薬を添加し凝固時間を測定する。なお、検体の抗凝固活性は検体非存在下における凝固時間を2倍に延長するのに必要な濃度で記載する。本試験において、本発明化合物は良好なPT時間の延長作用を認める。本発明化合物の効果を表2に示す。

表 2

実施例化合物	PT 2倍延長濃度 ( $\mu$ M)
実施例 39	2.8
実施例 40	2.7

### 3) 抗凝固活性の特性 (ex vivo)

#### a) ラットを用いた ex vivo での凝固時間測定試験 (静脈内投与)

12時間以上絶食した雄性ウイスターラット (200g~300g、S L C社) に対し、生理食塩水 (または10%DMSO溶液) にて溶解した薬剤3~30mg/kgを大腿静脈より単回投与し、経時的に採血 (3.8%クエン酸ナトリウム1/10容) し、3000rpm10分の遠心分離により血漿を分離した。この血漿を用いて以下の方法に従い外因系凝固時間 (PT) の測定をおこなう。

上記血漿50 $\mu$ lを37℃にて3分間インキュベートした後、トロンボプラスチン溶液100 $\mu$ lを添加することにより凝固反応を開始し、凝固時間を測定する。本試験により、本発明化合物は静脈内投与において酵素阻害に応じた良好なPT時間の延長作用を認める。

#### b) ラットを用いた ex vivo での凝固時間測定法 (経口投与)

上記a)の試験で大腿静脈の単回投与の代わりに経口ゾンデを用いて強制経口

投与し、経時的に 3.8%クエン酸ナトリウム 1/10 容にて一定容採血し、上記 a) の試験と同様に外因系凝固時間および内因系凝固時間を測定する。

本試験の結果においても、本発明化合物は 10~100 mg/kg で経口投与においても凝固時間の延長作用が認められる。

なお、以上のラットの *ex vivo* の試験において、安全性面での異常は観察されなかった。

本発明の医薬組成物は、少なくとも 1 つ以上の一般式 (I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物又はその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式 (I) の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

以上のように本発明の化合物は強力な F X a 活性阻害作用を示し、トリプシン、キモトリプシン、トロンビンの阻害活性をもたず、その特異性は高い。さらに、本発明の化合物はラットに 0.3~3 mg/kg の範囲で経口投与、もしくは 0.01~1 mg/kg の範囲の静脈内投与することにより抗血栓作用を示す。一方、本発明の化合物はラットに 3 mg/kg の用量で経口投与、もしくは 1 mg/kg の用量で静脈内投与しても出血時間の延長は認められない。したがって、本発明の化合物は公知の抗凝固剤であるヘパリンやワーファリンとは異なり出血傾向を示す恐れがなく抗凝固作用を発揮する。さらに、本発明化合物は経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知の血液溶解剤 (例えば、組織プラスミノゲンアクチ

ベーター（t P A）ならびにそれらの誘導体（改変体あるいはいわゆる第二世代といわれるものも含む）、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ）、あるいは高地の抗凝固剤（例えばワーファリン、ヘパリン、トロンボモジュリン等）、公知の血小板凝集抑制剤（例えばアスピリン、トロンボキサンアンタゴニスト、トロンボキサン合成阻害剤、G P I I b / III a 阻害剤）、公知の高脂血症治療剤（例えばクロフィブラート系薬物、H M G - C o A 阻害剤、E P A - E）或いは公知の抗高血圧剤（例えばニフェジピンやジルチアゼム等）などが挙げられる。ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～300mg、非経口で0.01～300mg、好ましくは0.1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない

量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール）を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施しても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エ

チルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (TM) 等がある。

こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチルーメタアクリル酸共重合体（オイドラギット L, S (TM) ; ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -或いは $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフ No. 1, 生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82 (1988) 或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル 157-159 (1983) などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭 56-4931

4号、FR 2 4 6 0 6 6 7号)。

<製剤の実施例>

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、式(I)の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

(a) カプセル剤 (50 mg)

化合物M	100 g
ラクトース	398.5 g
ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250 mgずつ封入した。

(b) 錠剤 (1 mg)

化合物M	1.0 g
乳糖	92.2 g
カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.0 g
コーンスターチペースト (5%W/Vペースト)	0.8 g
ステアリン酸マグネシウム	1.0 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mgの錠剤とした。

(c) 錠剤 (10 mg)

化合物M	10 g
乳糖	160 g
クロスカルメロースナトリウム	4.0 g



コーンスターチ	20.7 g
ポリビニルピロリドン	2.3 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により打錠して200 mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

(d) 錠剤 (100 mg)

化合物M	100 g
乳糖	181.5 g
クロスカルメロースナトリウム	12 g
コーンスターチ (5 %W/Vペースト)	3.5 g
ステアリン酸マグネシウム	3 g

上記の成分を秤量し、常法により300 mgの錠剤に打錠した。

(e) 注射剤 (0.1 mg/ml)

化合物M	0.1 %W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	2.3 %W/V
クエン酸	0.4 %
マクロゴール400	3.5 %
注射用蒸留水	適量加えて100 %とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1 mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

(f) 注射剤 (1.0 mg/ml)

化合物M	1.0 %W/V
------	----------

りん酸ナトリウム緩衝液	3. 6 % W/V
1 M水酸化ナトリウム水溶液	1 5 % W/V
注射用蒸留水	適量加えて1 0 0 %とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1 m l ずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

### 実施例

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) はジェオル JNM-EX 2 7 0 (JEOL JNM-EX 2 7 0) FT-NMR (日本電子 (株) 製) またはジェオル JNM-LA 3 0 0 (JEOL JNM-LA 3 0 0) FT-NMR (データに \* を表示、日本電子 (株) 製) を、高分解能質量分析スペクトル (HRMS) はジェオル JMS-GCMATE (JEOL JMS-GCMATE) (日本電子 (株) 製) を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) は、島津 LC-1 0 A ((株) 島津製作所製) を、それぞれ用いて測定した。

実施例 1 1 - [1 - ((E) - 4 - クロロスチリルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (4 - ピリジル) ピペラジンの合成

<工程 1> 4 - [1 - ((E) - 4 - クロロスチリルスルホニル)] ピペリドンの合成

4 - ピペリドン - 水和物塩酸塩 (0. 5 g) の無水塩化メチレン (5 0 m l)

溶液にトリエチルアミン (0.7 ml) および文献 (WO 96/10022) 記載の方法により用意された (E) - 4 - クロロスチリルスルホニルクロリド (1.1 g) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン) で精製し、表題化合物 (500 mg) を得た。

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 7.83 ~ 7.77 (2 H, m), 7.55 ~ 7.38 (4 H, m), 3.49 (4 H, t,  $J = 6$  Hz), 2.47 (4 H, t,  $J = 6$  Hz)

<工程 2> 1 - [1 - ((E) - 4 - クロロスチリルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - (4 - ピリジル) ピペラジンの合成

工程 1 で得られた化合物 (490 mg) および文献 (特開平 6 - 192225 号) 記載の方法により用意された 1 - (4 - ピリジル) ピペラジン (254 mg) の無水塩化メチレン (12 ml) 溶液に酢酸 (0.18 ml) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 30 分攪拌した。ここにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (660 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 95 : 5 ~ 90 : 10) で精製し、表題化合物 (290 mg) を得た。

HRMS :  $C_{22}H_{27}ClN_4O_2S$  ( $M^-$ ) 計算値 446.1543 実測値 446.1555

実施例 2 1-[1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ピリジル)ピペラジンの合成

<工程 1> 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペリジン-4-イルメタノールの合成

文献 [ジャーナルオブメディシナルケミストリー (J. Med. Chem.) 第 34 巻、1073 頁、1991 年] 記載の方法により用意されたピペリジン-4-イルメタノール (0.5 g) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.88 ml)、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド (1.03 g) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99 : 1 ~ 97 : 3) で精製し、表題化合物 (180 mg) を得た。

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 7.80 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 9$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 16$  Hz), 4.54 (1H, t,  $J = 5$  Hz), 3.63 ~ 3.50 (2H, m), 3.28 ~ 3.21 (2H, m), 2.70 ~ 2.56 (2H, m), 1.80 ~ 1.35 (3H, m), 1.23 ~ 1.07 (2H, m)

<工程 2> 1-〔1-((E)-4-クロロスチリルスルホニル)ピペリジン-4-イルメチル〕-4-(4-ピリジル)ピペラジンの合成

オキザリルクロリド (0.05 ml) の無水塩化メチレン (1.33 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下 -78℃ に冷却し、ここに、無水ジメチルスルホキシド (0.09 ml) の無水塩化メチレン (1.33 ml) 溶液を 20 分間で滴下した。次いで、工程 1 で得られた化合物 (150 mg) の無水塩化メチレン (1.33 ml) 溶液を 20 分間で滴下した。-65~-60℃ で 1 時間攪拌後、-78℃ まで冷却し、トリエチルアミン (0.25 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を無水塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁させ、1-(4-ピリジル)ピペラジン (42 mg)、次いで酢酸 (0.02 ml) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (0.10 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 95:5) で精製し、表題化合物 (60 mg) を得た。

実施例 3 1-〔(E)-4-クロロスチリルスルホニル〕-4-〔1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル〕ピペラジンの合成

<工程 1> 4-〔1-(4-ピリジル)ピペリジン〕カルバルデヒドの合成

オキザリルクロリド (1.77 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液をアルゴン雰囲気下  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (3.25 ml) の無水塩化メチレン (85 ml) 溶液を20分間で滴下した。次いで、文献 (EP 0359389) 記載の方法により用意された 1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (3.0 g) の無水塩化メチレン (48 ml) および無水ジメチルスルホキシド (48 ml) の溶液を20分間で滴下した。 $-65 \sim -60^{\circ}\text{C}$  で1時間攪拌後、 $-78^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、トリエチルアミン (8.31 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製することなしに次の反応に用いることが好ましい。但し、分析することは十分に可能である。上記処理をすばやく行い、濃縮残渣を  $\text{CDCl}_3$  に溶解し、NMRを測定すると明らかにアルデヒドのプロトンが確認できる。しかし、経時的にこのシグナルは消失していく。

EIMS: 190 ( $\text{M}^+$ )

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

<工程2> 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンの合成

工程 1 で得られた生成物を無水塩化メチレン (65 ml) に懸濁させ、1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.19 g)、次いで酢酸 (1.55 ml) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (6.61 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99:1) で精製し、表題化合物 (0.59 g) を得た。

HRMS:  $C_{20}H_{32}N_4O_2$  ( $M^+$ ) 計算値 360.2525 実測値 360.2545

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.26~8.20 (2H, m), 6.68~6.62 (2H, m), 3.92~3.82 (2H, m), 3.46~3.37 (4H, m), 2.90~2.77 (2H, m), 2.40~2.31 (4H, m), 2.20 (2H, d,  $J=7$  Hz), 1.90~1.68 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.30~1.18 (2H, m)

### <工程 3> 1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジントリフルオロ酢酸塩の合成

工程 2 で得られた化合物 (3.21 g) にアニソール (2.23 ml) および氷水冷下トリフルオロ酢酸 (17.2 ml) を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液にエーテル (200 ml) を加え激しく攪拌した。静置後、上清をデカンテーションにより除き、更にエーテル (200 ml) を加えて、こ

の操作を繰り返した。残渣にエーテル (200 ml) を加え、十分細粉化した後、濾過して表題化合物 (3.24 g) を得た。

HRMS :  $C_{15}H_{24}N_4$  ( $M^+$ ) 計算値 260.2001 実測値 260.2003

NMR スペクトル (\*DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 8.30~8.18 (2 H, m), 7.25~7.17 (2 H, m), 4.29~4.18 (2 H, m), 4.00~3.35 (4 H, m), 3.35~3.09 (6 H, m), 2.50~2.40 (2 H, m), 2.12~1.98 (1 H, m), 1.93~1.82 (2 H, m), 1.23~1.06 (2 H, m)

<工程 4> 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジンの合成

工程 3 で得られた化合物 (47 mg) の無水塩化メチレン (1.0 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.091 ml) および (E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド (15.6 mg) を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 95 : 5 ~ 90 : 10) で精製し、表題化合物 (13 mg) を得た。

HRMS :  $C_{23}H_{29}ClN_4O_2S$  ( $M^+$ ) 計算値 460.1699 実測値 460.1709



実施例 4 ～ 21 までは、既存のスルホニルクロリドあるいは既存のスルホン酸をクロル化することにより得られたスルホニルクロリドを用い、実施例 3 < 工程 4 > と同様の方法で合成した。

実施例 22 4 - (5 - アミノナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジンの合成

実施例 21 で得られた化合物 (50 mg) を 1 規定塩酸 (2 ml) に懸濁し、1.5 時間加熱還流した。反応液を塩化メチレンにて抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90:10) で精製し、表題化合物 (26 mg) を得た。

実施例 23 4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

< 工程 1 > 4 - [N - (2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) エチル) アミノメチル] - 1 - (4 - ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメタノール (3.0 g) を用い実施例 3 < 工程 1 > の方法により得られた粗生成物を無水塩化メチレン (13 ml) に懸濁させ、N - t - ブトキシカルボニル - 1, 2 - エチレンジアミン (0.54 g)、次いで酢酸 (0.31 ml) を加えた。この混合物をアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.33 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1 規定水酸化

ナトリウム水溶液でpH 9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝99：1）で精製し、表題化合物（0.62 g）を得た。

NMRスペクトル（CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.22～8.14（2H, m），6.73～6.64（2H, m），4.93～4.78（1H, br），4.20～3.92（2H, m），3.29～3.12（2H, m），3.12～2.98（2H, m），2.73（2H, t, J=6 Hz），2.54（2H, d, J=7 Hz），2.03（6H, s），1.99～1.72（3H, m），1.45（9H, s），1.33～1.15（2H, m）

<工程2> 4-[N-ブromoアセチル-N-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程1で得られた化合物（0.6 g）の無水塩化メチレン（5 ml）溶液にトリエチルアミン（0.28 ml）を加え、次いで氷水冷下ブromoアセチルクロリド（0.31 g）の無水塩化メチレン（5 ml）溶液を滴下し、アルゴン雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝99：1）で精製し、表題化合物（0.61 g）を得た。

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.26～8.15（2H,

m), 6.75~6.65 (2 H, m), 4.95~4.73 (1 H, m), 4.18~3.84 (4 H, m), 3.56~3.45 (2 H, m), 3.37~3.21 (4 H, m), 3.13~2.99 (2 H, m), 2.25~2.10 (1 H, m), 2.04 (6 H, s), 1.92~1.77 (2 H, m), 1.44 (9 H, s), 1.39~1.19 (2 H, m)

<工程3> 4-[N-(2-アミノエチル)-N-ブロモアセチルアミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジントリフルオロ酢酸塩の合成

工程2で得られた化合物(0.54 g)にアニソール(0.29 g)および氷水冷下トリフルオロ酢酸(2.3 ml)を加え、アルゴン雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。反応液にエーテル(50 ml)を加え激しく攪拌した。静置後、上清をデカンテーションにより除き、更にエーテル(50 ml)を加えて、この操作を繰り返した。残渣にエーテル(50 ml)を加え、十分細粉化した後、濾過して表題化合物(0.58 g)を得た。

NMRスペクトル(\*DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.26~8.16 (2 H, m), 7.23~7.13 (2 H, m), 4.55~4.35 (2 H, m), 4.34~4.18 (2 H, m), 3.60~3.45 (2 H, m), 3.29~2.87 (6 H, m), 2.15~1.96 (1 H, m), 1.78~1.63 (2 H, m), 1.32~1.04 (2 H, m)

<工程4> 1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程3で得られた化合物(0.46 g)の無水ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に氷水冷下トリエチルアミン(1.43 ml)を加え、同温で1時間さ

らに室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をそのまま次の反応に用いた。

HRMS :  $C_{15}H_{22}N_4O$  ( $M^-$ ) 計算値 274.1793 実測値 274.1767

NMRスペクトル (\* $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm : 8.24~8.20 (2H, m), 6.67~6.63 (2H, m), 3.96~3.86 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.40~3.26 (4H, m), 3.14~3.06 (2H, m), 2.92~2.81 (2H, m), 2.10~1.94 (1H, m), 1.90~1.72 (2H, m), 1.42~1.24 (2H, m)

<工程5> 4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程4で得られた粗生成物を無水塩化メチレン(34ml)に懸濁し、トリエチルアミン(0.72ml)次いで(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリド(245mg)の無水塩化メチレン(5ml)溶液を加え、アルゴン雰囲気下室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99:1~95:5)で精製し、表題化合物(130mg)を得た。

HRMS :  $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$  ( $M^+$ ) 計算値 474.1492 実測値 474.1503

実施例 2 4 4 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 2 3 <工程 5>と同様の方法で、6 - ブロモナフタレン - 2 - イルスルホニルクロリド (22.3 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (12 mg) を得た。

HRMS :  $C_{25}H_{27}BrN_4O_3S$  ( $M^+$ ) 計算値 542.0987 実測値 542.1022

実施例 2 5 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 2 3 <工程 5>と同様の方法で、6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニルクロリド (94.8 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (73 mg) を得た。

実施例 2 6 4 - (ナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 2 3 <工程 5>と同様の方法で、ナフタレン - 2 - イルスルホニルクロリド (29 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (5 mg) を得た。

実施例 2 7 4 - (6 - メチルナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 23 <工程 5>と同様の方法で、6-メチルナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (41 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (14 mg) を得た。

実施例 28 4- (6-シアノナフタレン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 23 <工程 5>と同様の方法で、6-シアノナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (43 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (11 mg) を得た。

実施例 29 4- (6-ヒドロキシナフタレン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 23 <工程 5>と同様の方法で、6-ヒドロキシナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (20 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (7.4 mg) を得た。

実施例 30 4- (1-フルオロナフタレン-2-イルスルホニル) -1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 23 <工程 5>と同様の方法で、1-フルオロナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (20.5 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (6 mg) を得た。

実施例 3 1 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジンの合成

<工程 1> 1 - ベンジル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) 2 - (エトキシカルボニル) ピペラジンの合成

文献 [シンセシス (Synthesis)、318 頁、1991 年] 記載の方法により用意された 1 - ベンジル - 2 - (エトキシカルボニル) ピペラジン (3.7 g) の塩化メチレン (70 ml) 溶液に、トリエチルアミン (6.2 ml) を加え、氷冷下、6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニルクロリド (4.3 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液を滴下した。室温にて一夜攪拌した後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10 ~ 80:20) で精製し、表題化合物 (6.4 g) を得た。

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.29 (1H, s), 7.94 ~ 7.87 (3H, m), 7.78 ~ 7.73 (1H, m), 7.61 ~ 7.55 (1H, m), 7.33 ~ 7.18 (5H, m), 4.27 ~ 4.11 (2H, m), 3.88 (1H, d, J = 13 Hz), 3.61 (1H, d, J = 13 Hz), 3.57 ~ 3.47 (1H, m), 3.42 ~ 3.36 (1H, m), 3.26 ~ 3.08 (3H, m), 2.98 ~ 2.88 (1H, m), 2.52 ~ 2.43 (1H, m), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz)

<工程 2> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-(エトキシカルボニル) ピペラジンの合成

工程 1 で得られた化合物 (6.4 g) のジクロロエタン (70 ml) 溶液に、クロロ蟻酸 1-クロロエチル (3.7 ml) を加え、24 時間加熱還流した後、減圧下濃縮し、残渣にメタノール (60 ml) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 67:33 ~ 酢酸エチル: トリエチルアミン = 99.9:0.1) で精製し、表題化合物 (4.1 g) を得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.32 (1H, s), 7.96 ~ 7.88 (3H, m), 7.80 ~ 7.75 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2, 9 Hz), 4.25 ~ 4.15 (2H, m), 3.79 ~ 3.72 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3.47 ~ 3.39 (1H, m), 3.16 ~ 3.06 (1H, m), 2.96 ~ 2.63 (3H, m), 1.32 ~ 1.25 (3H, m)

<工程 3> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンの合成

1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメタノール (2.0 g) を用い実施例 3 <工程 1> の方法により得られた粗生成物を無水塩化メチレン (20 ml) に懸濁させ、工程 2 で得られた化合物 (2.0 g) の無水塩化メチ



レン (30 ml) 溶液、次いで、酢酸 (1.0 ml) を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下室温で30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2.2 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH 9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=98:2~90:10) で精製し、表題化合物 (2.6 g) を得た。

実施例32 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンの合成

実施例31<工程3>で得られた化合物 (9 mg) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を-78℃に冷却し、ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (1.5 Mトルエン溶液) (24  $\mu$ l) を滴下した。反応液を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製し、表題化合物 (3 mg) を得た。

実施例33 2-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジンの

## 合成

実施例 3 1 <工程 3> で得られた化合物 (240 mg) のメタノール (4 ml) 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.86 ml) を加え、40℃ にて2時間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、残渣を水に溶解し、酢酸で酸性とした。デカンテーションにより上清を除き、残渣をメタノールに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルで結晶化し、表題化合物 (219 mg) を得た。

実施例 3 4 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-[(2-エトキシカルボニル)アセチル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジンの合成

実施例 3 3 で得られた化合物 (50 mg) の無水ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、次いでカルボニルジイミダゾール (17 mg) を加え、室温にて2時間攪拌した。そこへ、マロン酸メチルカリウム (40 mg)、塩化マグネシウム (27 mg)、トリエチルアミン (33  $\mu$ l) を無水アセトニトリル (0.5 ml) 中で2時間攪拌した溶液を加え、室温にて2時間、40～60℃にて3時間攪拌した。反応液に、1 規定塩酸を pH 2 になるまで加え10分攪拌し、その後飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (40 mg) を得た。

実施例 3 5 2-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルス

ルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジンの合成

実施例 3 3 で得られた化合物 (5 0 m g) の無水ジメチルホルムアミド (0. 5 m l) 溶液に、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、次いでカルボニルジイミダゾール (1 7 m g) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を 2 8 % アンモニア水 (1 m l) 中へ加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテルで結晶化し、表題化合物 (2 1 m g) を得た。

実施例 3 6 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 2 - [N - (エチルチオエチル) アミノカルボニル] - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジンの合成

実施例 3 3 で得られた化合物 (1 0 0 m g) の無水ジメチルホルムアミド (2 m l) 溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (7 3 m g)、次いで 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 1 m g) を加えた。そこへ、エチルチオエチルアミン塩酸塩 (9 9 m g) を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液を水中へ加え、飽和重曹水でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 9 5 : 5 ~ 9 0 : 1 0) で精製し、表題化合物 (3 4 m g) を得た。

実施例 3 7    2 - アセチル - 4 - ( 6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル ) - 1 - [ 1 - ( 4 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジンの合成

実施例 3 4 で得られた化合物 ( 3 5 m g ) の 1 規定塩酸 ( 1 m l ) 溶液を 6 0 ~ 7 0 ° C にて 2 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 ( 3 1 m g ) を得た。

実施例 3 8    4 - ( 6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル ) - 2 - ( N , N - ジメチルアミノカルボニル ) - 1 - [ 1 - ( 4 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジンの合成

実施例 3 5 と同様の方法で、実施例 3 3 で得られた化合物 ( 5 0 m g ) および 5 0 % ジメチルアミン水溶液を用い合成を行い、表題化合物 ( 2 1 m g ) を得た。

実施例 3 9    4 - ( 6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル ) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [ 1 - ( 4 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジン - 2 - オンの合成

< 工程 1 > 4 - [ 1 - ( 4 - ピリジル ) ピペリジン ] カルバルデヒドの合成  
オキザリルクロリド ( 0 . 4 3 m l ) の無水塩化メチレン ( 2 0 m l ) 溶液を窒素雰囲気下 - 7 8 ° C に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド ( 0 . 7 8 m l ) の無水塩化メチレン ( 2 0 m l ) 溶液を 1 時間で滴下した。次

いで、文献（E P 0 3 5 9 3 8 9 A）記載の方法により用意された1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメタノール（0.72 g）の無水塩化メチレン（11 ml）および無水ジメチルスルホキシド（11 ml）の溶液を1時間で滴下した。-65~-60℃で1時間攪拌後、-78℃まで冷却し、トリエチルアミン（2.0 ml）を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製する事なしに次の反応に用いることが望ましい。但し、分析することは十分に可能である。上記処理をすばやく行い、濃縮残渣をCDCl<sub>3</sub>に溶解し、NMRを測定すると明らかにアルデヒドのプロトンが確認できる。しかし、経時的にこのシグナルは消失していく。

EIMS : 190 (M<sup>+</sup>)

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 9.56 (1H, s), 8.16~7.99 (2H, m), 6.82~6.69 (2H, m), 3.83~3.71 (2H, m), 3.02~2.90 (2H, m), 2.61~2.45 (1H, m), 1.90~1.78 (2H, m), 1.52~1.36 (2H, m)

<工程2> 4-[N-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程1で得られた化合物の無水塩化メチレン（16 ml）溶液に、文献（WO 95/11228）記載の方法により用意されたβ-(t-ブトキシカルボニル

アミノ) アラニンエチルエステル (0.70 g)、次いで酢酸 (0.37 ml) を加え、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.6 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 95 : 5) で精製し、表題化合物 (0.36 g) を得た。

NMRスペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.18 (2H, d, J = 8 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8 Hz), 4.95 ~ 4.86 (1H, br s), 4.25 ~ 4.15 (2H, m), 4.06 ~ 3.96 (2H, m), 3.50 ~ 3.38 (1H, m), 3.35 ~ 3.18 (2H, m), 3.11 ~ 2.98 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 7, 12 Hz), 2.43 ~ 2.34 (1H, m), 2.04 (6H, s), 2.03 ~ 1.66 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 ~ 1.16 (2H, m)

<工程3> 4 - [N-ブromoアセチル-N-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(エトキシカルボニル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジンボラン錯体の合成

工程2で得られた化合物 (0.34 g) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (94  $\mu$ l)、次いで、ブromoアセチルクロリド (56  $\mu$ l) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌し

た。反応液を氷冷し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝99：1～95：5）で精製し、表題化合物（0.23 g）を得た。

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.22（2H, d, J=8 Hz），6.72（2H, d, J=8 Hz），5.20～5.00（1H, m），4.26～4.16（2H, m），4.15～3.95（3H, m），3.89～3.73（3H, m），3.55～3.23（3H, m），3.18～2.94（2H, m），2.20～1.92（3H, m），2.04（6H, s），1.44（9H, s），1.33～1.20（5H, m）

<工程4> 4-[N-[2-アミノ-1-(エトキシカルボニル)エチル]-N-ブロモアセチルアミノメチル]-1-(4-ピリジル)ピペリジン塩酸塩の合成

工程3で得られた化合物（0.21 g）に3規定塩化水素-酢酸エチル（20 ml）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、デカンテーションにより上清を除いた。再度、エーテルを加え、デカンテーションにより上清を除き、表題化合物（0.17 g）を得た。

NMRスペクトル（DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  ppm：13.68～13.47（1H, brs），8.58～8.32（3H, brs），8.28～8.15（2H, m），7.35～7.15（2H, m），4.59～4.42（3H, m），4.42～4.24（2H, m），4.18～4.00（2H, m），3.52～3.37（2H, m），3.37～3.23（2H, m），3.23～3

. 02 (2 H, m), 2.17~1.94 (2 H, m), 1.92~1.78 (1 H, m), 1.38~1.13 (5 H, m)

<工程5> 6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程4で得られた化合物(0.16 g)の無水ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液を氷冷し、トリエチルアミン(0.41 ml)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、粗製の表題化合物を得た。この化合物は精製すること無く次の反応に用いた。ここで得られた粗製の表題化合物の半量をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール=50:50)で精製し、NMRスペクトルデータを測定した。

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.13 (2 H, d, J=7 Hz), 6.97 (2 H, d, J=7 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7 Hz), 4.23~4.17 (3 H, m), 3.94 (1 H, dd, J=8, 14 Hz), 3.57 (2 H, s), 3.43~3.11 (4 H, m), 2.66 (1 H, dd, J=7, 14 Hz), 2.20~2.03 (1 H, m), 1.98~1.81 (2 H, m), 1.44~1.24 (2 H, m), 1.32 (3 H, t, J=7 Hz)

<工程6> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程5で得られた粗製の化合物の半量を無水塩化メチレン(5 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.1 ml)、次いで、6-クロロナフタレン-2-



イルスルホニルクロリド (39.1 mg) を加え、室温にて一夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 99 : 1 ~ 90 : 10) で精製し、表題化合物 (48 mg) を得た。

HRMS:  $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ): 計算値 570.1703      実測値 570.1681

実施例 40    6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (18 mg) のメタノール (0.5 ml) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (63  $\mu$ l) を加え、40 °C にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣を水に溶解し、0.1 規定塩酸で弱酸性とした。デカンテーションにより上清を除き、残渣をメタノールに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (9 mg) を得た。

実施例 41    4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ヒドロキシメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (0.15 g) をメタノール (10

ml) に溶解し、氷冷下リチウムボロハイドライド (0.60 g) を 3 回に分けて 30 分毎に加えた。反応液に氷冷下にて 10 % 塩化水素-メタノール液を加え酸性とした後、濃縮乾固した。残渣に水を加え、飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒; 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (60 mg) を得た。

実施例 42 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 41 で得られた化合物 (43 mg) を塩化メチレン (1 ml) に懸濁し、氷冷下攪拌しながら 50 % 水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加えた。次にベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (3 mg)、ジメチル硫酸 (9  $\mu$ l) を加えて氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90 : 10) で精製し、表題化合物 (16 mg) を得た。

HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>) 計算値 542.1754 実測値 542.1739

実施例 4 3    6-アセトキシメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 4 1 で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化合物を得た。

実施例 4 4    4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 3 9 <工程 6>の合成法に従って、実施例 3 9 <工程 5>で得られた化合物を原料とし、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロリドと反応し、表題化合物を得た。

実施例 4 5    6-カルボキシ-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 4 0 の合成法に従って、実施例 4 4 で得られた化合物を用い、表題化合物を得た。

実施例 4 6    6-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (0.20 g) の 2 規定アンモニアメタノール (5 ml) 溶液に、アンモニアガスを吹き込み、封管中 80 ~ 90 °C で 8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90 : 10) で精製し、表題化合物 (0.14 g) を得た。

実施例 47 6-アルドオキシミル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

<工程 1> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-ホルミル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

オキザリルクロリド (33  $\mu$ l) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を窒素雰囲気下にて -78 °C に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (60  $\mu$ l) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下した。次いで、実施例 41 で得られた化合物 (10 mg) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下した。この混合物を -65 ~ -60 °C で 2 時間攪拌後、-78 °C まで冷却し、トリエチルアミン (0.16 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物を得た。この化合物は精製すること無く次の反応に用いた。

<工程 2> 6-アルドオキシミル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルス

ルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

工程 1 で得られた化合物をエタノール (1 ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.5 mg)、酢酸ナトリウム (3 mg) を加えた。反応液に酢酸を加え pH を約 4 に調節し、室温にて一夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 97:3) で精製し、表題化合物 (1.9 mg) を得た。

実施例 48 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - モルホリノカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (0.20 g) をエタノール (5 ml) に溶解し、水酸化リチウム - 水和物 (15 mg) の水 (1 ml) 溶液を加え 15 分間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣に塩化チオニル (1 ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え室温にて 40 分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に無水塩化メチレン (5 ml) を加え、氷冷下モルホリン (1.5 ml) を滴下した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chrom

a t o r e x N H <sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>) ] (溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝99：1) で精製し、表題化合物 (0. 13 g) を得た。

実施例 49 4- (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) -6-ジメチルアミノカルボニル-1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 48 の合成法に従って、ジメチルアミン塩酸塩を用い、表題化合物を得た。

実施例 50 4- (6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル) -6-メトキシアミノカルボニル-1- [1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 40 で得られた化合物 (10 mg) に塩化チオニル (0. 5 ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に無水塩化メチレン (1 ml) を加え、氷冷下にてメトキシアミン塩酸塩 (30 mg) およびトリエチルアミン (50  $\mu$ l) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝90：10) で精製し、表題化合物 (2. 4 mg) を得た。

実施例 5 1 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジンカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 4 8 の合成法に従って、4-ヒドロキシピペリジンを用い、表題化合物を得た。

実施例 5 2 6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

<工程 1> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-フタルイミノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

トリフェニルホスフィン (0.99 g) およびフタルイミド (0.56 g) の無水塩化メチレン (30 ml) 溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液) (1.71 ml) を加えた。この混合物を同温で 10 分攪拌後、実施例 4 1 で得られた化合物 (0.50 g) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 90 : 10) で精製し、表題化合物 (0.61 g) を得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.42 (1H, s), 8.24~8.19 (2H, m), 7.97~7.87 (6H, m), 7.83~7.

7.5 (2 H, m), 7.63~7.57 (1 H, m), 6.62~6.56 (2 H, m), 4.33~4.20 (1 H, m), 4.11 (1 H, d, J=17 Hz), 4.04~3.93 (2 H, m), 3.87~3.68 (4 H, m), 3.43 (1 H, d, J=17 Hz), 2.96~2.68 (4 H, m), 2.08~1.87 (1 H, m), 1.73~1.57 (2 H, m), 1.42~1.17 (2 H, m)

<工程2> 6-アミノメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程1で得られた化合物(0.61 g)をエタノール(15 ml)に懸濁し、室温にてヒドラジン-水和物(54  $\mu$ l)を加え室温で20時間攪拌した。さらに懸濁液を4時間還流した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;塩化メチレン:メタノール=90:10)で精製し、表題化合物(0.36 g)を得た。

実施例53 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-モルホリノメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

<工程1> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-メチルベンゼンスルホニル)オキシメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例41で得られた化合物(50 mg)を塩化メチレン(1 ml)に懸



濁し、氷冷下攪拌しながらトリエチルアミン（0.3 ml）、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド（20 mg）を順に加え、室温で一夜攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝95：5）で精製し、表題化合物（52 mg）を得た。

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.34（1H, s），8.25～8.20（2H, m），7.98～7.92（3H, m），7.83（2H, d, J=9 Hz），7.76（1H, dd, J=2, 9 Hz），7.65～7.60（1H, m），7.41（2H, d, J=9 Hz），6.62～6.57（2H, m），4.23～4.05（4H, m），3.90～3.67（4H, m），3.31（1H, d, J=17 Hz），2.80～2.62（4H, m），2.48（3H, s），1.98～1.84（1H, m），1.76～1.45（2H, m），1.36～1.16（2H, m）

<工程2> 4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-モルホリノメチル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程1で得られた化合物（100 mg）を無水ジメチルホルムアミド（2 ml）に溶解し、炭酸カリウム（100 mg）、モルホリン（128  $\mu$ l）を順に加え、80℃で4時間攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝95：5）で精製し、表題化合物（36mg）を得た。

実施例54 4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-ジメチルアミノメチル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例52<工程2>で得られた化合物（31.3mg）とパラホルムアルデヒド（4.9mg）を無水塩化メチレン（1ml）に懸濁し、室温にて酢酸（13.6 $\mu$ l）及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（50.2mg）を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に、氷冷下飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝90：10）で精製し、表題化合物（11.6mg）を得た。

実施例55 6-アセタアミドメチル-4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例52で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化合物を得た。

実施例56 4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-メタン

スルホニルアミドメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例52で得られた化合物を原料とし常法に従いメタンスルホニル化を行い、表題化合物を得た。

実施例57 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン

<工程1> 4-(t-ブチルジメチルシロキシ)ピペリジンの合成

4-ヒドロキシピペリジン(2.0g)の無水塩化メチレン(20ml)溶液に、氷冷下攪拌しながらピリジン(1.9ml)、t-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(5.0ml)を順に加え、3時間攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=95：5)で精製し、表題化合物(3.8g)を得た。

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.13~4.05(1H, m), 3.44~3.20(4H, m), 2.10~1.96(2H, m), 1.82~1.70(2H, m), 0.89(9H, s), 0.07(6H, s)

<工程2> 6-[4-(t-ブチルジメチルシロキシ)ピペリジン-1-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-

1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラ  
ジン - 2 - オンの合成

実施例 5 3 <工程 1> で得られた化合物 (0. 3 0 g) を無水ジメチルホルム  
アミド (2 m l) に溶解し、炭酸カリウム (0. 6 0 g)、実施例 5 7 <工程 1  
> で得られた化合物 (0. 4 7 g) を順に加え、8 0 °C で 2. 5 時間攪拌した。  
さらに炭酸カリウム (0. 6 0 g)、実施例 5 7 <工程 1> で得られた化合物 (0.  
4 7 g) を追加し、8 0 °C で 6 時間攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を  
停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 9 5 : 5) および  
[Chromatorex NH™ (クロマトレックス NH™)] (溶出溶媒; 酢  
酸エチル) で精製し、表題化合物 (0. 1 5 g) を得た。

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>) δ p p m : 8. 3 6 (1 H, s), 8.  
2 3 ~ 8. 1 8 (2 H, m), 7. 9 8 ~ 7. 9 2 (3 H, m), 7. 8 3 ~ 7.  
. 7 8 (1 H, m), 7. 6 1 (1 H, d d, J = 2, 9 H z), 6. 6 0 ~ 6.  
. 5 5 (2 H, m), 4. 2 3 ~ 4. 0 8 (2 H, m), 3. 9 1 ~ 3. 6 4 (4  
H, m), 3. 3 1 (1 H, d, J = 1 7 H z), 3. 2 9 ~ 3. 2 2 (1 H,  
m), 2. 8 0 ~ 2. 5 5 (7 H, m), 2. 4 2 ~ 2. 2 1 (3 H, m),  
2. 0 2 ~ 1. 1 2 (9 H, m), 0. 8 9 (9 H, s), 0. 0 5 (6 H, s  
)

<工程 3> 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (4 -  
ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - [1 - (4 - ピリ

ジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(0.15g)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液)(0.25ml)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に氷水を加えて反応を停止した後、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ChromatorexNH<sup>TM</sup>(クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)](溶出溶媒;酢酸エチル)で精製し、表題化合物(58mg)を得た。

実施例58 6-ヒドロキシメチル-4-(2-ナフチルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例41の合成法に従って、2-ナフタレンスルホニルクロリドを使用し、表題化合物を得た。

実施例59 6-アセトキシメチル-4-(2-ナフチルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例58で得られた化合物を原料とし常法に従いアセチル化を行い、表題化合物を得た。

実施例 60 (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

<工程 1> 1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルバルデヒドの合成

オキザリルクロリド (2.45 ml) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下 -78°C に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド (4.44 ml) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を 1 時間で滴下した。次いで、文献 (EP 0359389) 記載の方法により用意された 1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメタノール (4.14 g) の無水塩化メチレン (50 ml) および無水ジメチルスルホキシド (50 ml) の溶液を 1 時間で滴下した。-65 ~ -60°C で 1 時間攪拌後、-78°C まで冷却し、トリエチルアミン (11.4 ml) を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製する事なしに次の反応に用いた。

EIMS : 190 ( $M^+$ )

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 9.56 (1H, s), 8.16 ~ 7.99 (2H, m), 6.82 ~ 6.69 (2H, m), 3.83 ~ 3.71 (2H, m), 3.02 ~ 2.90 (2H, m), 2.61 ~ 2.45 (1H, m), 1.90 ~ 1.78 (2H, m), 1.52 ~ 1.36 (2H, m)

<工程 2> (R) - 4 - [N - [2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4 - ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

工程 1 で得られた化合物の無水塩化メチレン (90 ml) 溶液に、文献 (WO 95/11228) の方法により合成した (R) -  $\beta$  - (t - ブトキシカルボニルアミノ) アラニンエチルエステル (4.00 g)、次いで酢酸 (2.11 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (9.12 g) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物 (5.73 g) を得た。

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.18 (2H, d, J = 8 Hz), 6.69 (2H, d, J = 8 Hz), 4.95 ~ 4.86 (1H, br s), 4.25 ~ 4.15 (2H, m), 4.06 ~ 3.96 (2H, m), 3.50 ~ 3.38 (1H, m), 3.35 ~ 3.18 (2H, m), 3.11 ~ 2.98 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J = 7, 12 Hz), 2.43 ~ 2.34 (1H, m), 2.04 (6H, s), 2.03 ~ 1.66 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 ~ 1.16 (2H, m)

<工程 3> (R) - 4 - [N - ブロモアセチル - N - [2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4 - ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

工程 2 で得られた化合物 (5.41 g) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (3.00 ml)、次いで、ブromoアセチルクロリド (1.77 ml) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチレン : メタノール = 97 : 3) で精製し、表題化合物 (2.94 g) を得た。

NMR スペクトル (\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.22 (2H, d, J = 8 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8 Hz), 5.20 ~ 5.00 (1H, m), 4.26 ~ 4.16 (2H, m), 4.15 ~ 3.95 (3H, m), 3.89 ~ 3.73 (3H, m), 3.55 ~ 3.23 (3H, m), 3.18 ~ 2.94 (2H, m), 2.20 ~ 1.92 (3H, m), 2.04 (6H, s), 1.44 (9H, s), 1.33 ~ 1.20 (5H, m)

<工程 4> (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程 3 で得られた化合物 (2.90 g) の無水メタノール (30 ml) 溶液を氷冷し、10%塩化水素-メタノール (30 ml) を滴下した。この混合物を室温にて 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を無水ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (6.0 ml) を滴下した。反応液を室温にて一夜攪拌し、氷冷下トリエチルアミン (3.0 ml) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液、次いで、6-クロロナフタレン-2-イルスルホニ



ルクロリド (1.13 g) の無水塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下し、室温にて一夜攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えて塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン: メタノール = 90 : 10) で精製し、表題化合物 (0.92 g) を得た。なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK™AD (ダイセル化学工業 (株) 製、ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン = 60 : 40 : 0.4) で測定し、98.3% e. e. であることを確認した。

HRMS:  $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ): 計算値 570.1703 実測値 570.1664

実施例 61 (S)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 60 の合成法に従って、(S)- $\beta$ -(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アラニンエチルエステルを用い表題化合物を得た。なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK™AD (ダイセル化学工業 (株) 製、ヘキサン: イソプロパノール: ジエチルアミン = 60 : 40 : 0.4) で測定し、97.7% e. e. であることを確認した。

HRMS:  $C_{28}H_{31}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ): 計算値 570.1703 実測値 570.1689

実施例 6 2 (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 -  
メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル]  
ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 6 0 の合成法に従って、(R) - N - [2 - アミノ - 2 - (メトキシメ  
チル) エチル] カルバミン酸 t - ブチルエステルを用い表題化合物を得た。  
なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK™AD (ダイセル  
化学工業 (株) 製、ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン = 50 : 50  
: 0.5) で測定し、89.4% e. e. であることを確認した。

HRMS : C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>) 計算値 542.1754 実測  
値 542.1794

実施例 6 3 (S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 -  
メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル]  
ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 6 0 の合成法に従って、(S) - N - [2 - アミノ - 2 - (メトキシメ  
チル) エチル] カルバミン酸 t - ブチルエステルを用い表題化合物を得た。  
なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK™AD (ダイセル  
化学工業 (株) 製、ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン = 50 : 50  
: 0.5) で測定し、90.3% e. e. であることを確認した。

実施例 6 4 (R) - 6 - カルボキシ - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イル  
スルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペ

## ラジン-2-オン塩酸塩の合成

実施例60<工程4>で得られた化合物(215mg)の酢酸(2.2ml)溶液に、濃塩酸(2.2ml)を加え3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮して得た残渣に水を加え、更に減圧下濃縮した。残渣にエーテルを加えて結晶化し、表題化合物を得た。なお、この化合物の光学純度をHPLC[CHIRALPAK™AD(ダイセル化学工業(株)製、ヘキサン:イソプロパノール:ジエチルアミン=60:40:0.4)で測定し、95.8%e.e.であることを確認した。

## 実施例65 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-n-プロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例39<工程6>で得られた化合物(20mg)のエタノール(0.4ml)溶液に水酸化リチウム-水和物(1.5mg)の水(0.1ml)溶液を加え、45分間加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣に塩化チオニル(0.2ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得た残渣を無水塩化メチレン(0.5ml)に懸濁し、氷冷下n-プロパノール(52μl)、次いでトリエチルアミン(49μl)を加え室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ChromatorexNH™(クロマトレックスNH™)](溶出溶媒;ヘキサン:酢酸

エチル = 50 : 50 ~ 20 : 80) で精製し、表題化合物 (11 mg) を得た。

HRMS :  $C_{29}H_{33}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ) 計算値 584.1860 実測値 584.1900

実施例 66 (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - n - プロポキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 60 <工程 4> で得られた化合物 (200 mg) の酢酸 (2 ml) 溶液に、濃塩酸 (2 ml) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮して得た残渣に水を加え、更に減圧下濃縮した。残渣に塩化チオニル (1 ml)、次いで少量のジメチルホルムアミドを加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得た残渣を無水塩化メチレン (3 ml) に懸濁し、氷冷下 n - プロパノール (0.52 ml)、次いでトリエチルアミン (0.49 ml) を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 99 : 1) で精製し、表題化合物 (134 mg) を得た。なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD (ダイセル化学工業 (株) 製、ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン = 60 : 40 : 0.4) で測定し、95.2% e. e. であることを確認した。

HRMS :  $C_{29}H_{33}ClN_4O_5S$  ( $M^-$ ) 計算値 584.1860 実測  
値 584.1873

実施例 67 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-イソプロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 65 と同様の方法で、実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (16 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (9.5 mg) を得た。

HRMS :  $C_{29}H_{33}ClN_4O_5S$  ( $M^-$ ) 計算値 584.1860 実測  
値 584.1883

実施例 68 (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-イソプロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 66 と同様の方法で、実施例 60 <工程 4> で得られた化合物 (200 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (147 mg) を得た。なお、この化合物の光学純度を HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup>AD (ダイセル化学工業 (株)) 製、ヘキサン : イソプロパノール : ジエチルアミン = 60 : 40 : 0.4] で測定し、96.4% e. e. であることを確認した。

HRMS :  $C_{29}H_{33}ClN_4O_5S$  ( $M^+$ ) 計算値 584.1860 実測  
値 584.1865

実施例 69 6-*t*-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例 39 <工程 6> で得られた化合物 (20 mg) の酢酸 (0.2 ml) 溶液に、濃塩酸 (0.2 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮して得た残渣に水を加え、更に減圧下濃縮した。残渣をピリジン (0.2 ml) に溶解し、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (34 mg)、次いで *t*-ブタノール (34  $\mu$ l) を加え、60 °C にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒; 塩化メチレン: メタノール = 98 : 2) で精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

実施例 70 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6,6-ジメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

<工程 1> 2-アミノ-1-[N-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)]アミノ-2-メチルプロパンの合成

1,2-ジアミノ-2-メチルプロパン (0.44 ml) およびトリエチルアミン (0.80 ml) の無水塩化メチレン (40 ml) 溶液に、氷冷下、6-クロロナフタレン-2-イルスルホニルクロリド (1.0 g) の無水塩化メチレン

(20 ml) 溶液を滴下した。氷冷下で45分、室温で1時間攪拌した後、反応液を氷冷し、水を加えて塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール＝90：10）で精製し、表題化合物（1.09 g）を得た。

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.39（1H, s）, 7.96（1H, dd, J=2, 9 Hz）, 7.89～7.79（3H, m）, 7.51（1H, dd, J=2, 9 Hz）, 2.93（2H, s）, 1.27（6H, s）

<工程2> 2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-1-〔N-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）〕アミノ-2-メチルプロパンの合成

工程1で得られた化合物（1.09 g）のジオキサン（7 ml）、水（3.5 ml）溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液（3.5 ml）、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル（0.84 g）を加えて60℃にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝67：33）で精製し、表題化合物（1.32 g）を得た。

NMRスペクトル（\*CDCl<sub>3</sub>） $\delta$  ppm：8.39（1H, s）, 7.92～7.84（4H, m）, 7.55（1H, dd, J=2, 9 Hz）, 6.04～5.74（1H, br）, 4.56～4.45（1H, br s）, 3.11

(2 H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 1.38 (9 H, s), 1.25 (6 H, s)

<工程3> 2-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)アミノ-1-[N-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-N-エトキシカルボニルメチル]アミノ-2-メチルプロパンの合成

工程2で得られた化合物(1.2 g)のジメチルホルムアミド(25 ml)溶液に炭酸カリウム(0.60 g)を加え、氷冷下、ブromo酢酸エチル(0.5 ml)を加えた。室温にて4時間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=80:20)で精製し、表題化合物(1.24 g)を得た。

NMRスペクトル(\*CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.34 (1 H, s), 7.94~7.86 (3 H, m), 7.80 (1 H, dd,  $J = 2, 9 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1 H, dd,  $J = 2, 9 \text{ Hz}$ ), 4.74~4.60 (1 H, br), 4.12~4.01 (2 H, m), 3.97 (2 H, s), 3.57 (2 H, s), 1.38 (6 H, s), 1.37 (9 H, s), 1.24~1.15 (3 H, m)

<工程4> 2-アミノ-1-[N-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-N-エトキシカルボニルメチル]アミノ-2-メチルプロパン塩酸塩の合成

工程3で得られた化合物(0.10 g)を20%塩化水素-エタノール(2 ml)に懸濁し、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をエーテ



ルで結晶化し、表題化合物（76 mg）を得た。

NMRスペクトル（\*DMSO-d<sub>6</sub>） $\delta$  ppm: 8.59 (1H, s), 8.28~8.21 (2H, m), 8.18~8.04 (4H, m), 7.91 (1H, dd, J=2, 9 Hz), 7.77~7.70 (1H, m), 4.23 (2H, s), 3.77 (2H, q, J=7 Hz), 3.52 (2H, s), 1.31 (6H, s), 0.94 (3H, t, J=7 Hz)

<工程5> 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6,6-ジメチル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメタノール（39 mg）を用い実施例3<工程1>の方法により得られた粗生成物を無水塩化メチレン（3 ml）に懸濁させ、工程4で得られた化合物（70 mg）、次いで酢酸（0.02 ml）を加えた。反応液をアルゴン雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（68 mg）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液でpH 9に調整した後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=98：2~90：10）で精製し、表題化合物（8.2 mg）を得た。

HRMS: C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 計算値 526.1805 実測値 526.1754

実施例 7 1 (R) - 4 - [ (E) - 4 - クロロスチリルスルホニル ] - 6 - メ  
トキシメチル - 1 - [ 1 - ( 4 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペ  
ラジン - 2 - オンの合成

実施例 6 0 と同様の方法で、実施例 6 0 < 工程 4 > の 6 - クロロナフタレン -  
2 - イルスルホニルクロリドの代わりに (E) - 4 - クロロスチリルスルホニル  
クロリドを用い反応をおこない表題化合物を得た。

HRMS :  $C_{25}H_{31}ClN_4O_4S$  ( $M^+$ ) 計算値 518.1754 実測  
値 518.1785

実施例 7 2 1 - [ (E) - 4 - クロロスチリルスルホニル ] - 4 - [ 1 - ( 4  
- ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジンメタンスルホン酸塩の合  
成

実施例 3 < 工程 4 > で得られた化合物 ( 5 0 m g ) のメタノール ( 1 m l ) 溶  
液にメタンスルホン酸 ( 1 0 . 4 m g ) を加えた。溶媒を減圧下にて留去し、表  
題化合物 ( 6 0 m g ) を得た。

実施例 7 3 4 - [ (E) - 4 - クロロスチリルスルホニル ] - 1 - [ 1 - ( 4  
- ピリジル ) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホ  
ン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 2 3 < 工程 5 > で得られた化合物 ( 4 2 m  
g ) を用い合成を行い、表題化合物 ( 5 0 m g ) を得た。

実施例 7 4    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 2 5 で得られた化合物 (5 7 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (6 6 m g) を得た。

実施例 7 5    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 3 9 <工程 6> で得られた化合物 (3 1 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (3 7 m g) を得た。

実施例 7 6    6 - カルボキシ - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 4 0 で得られた化合物 (8 1 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (8 6 m g) を得た。

実施例 7 7    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 4 1 で得られた化合物 (1 5 . 7 m g) を

用い合成を行い、表題化合物（17.4 mg）を得た。

実施例 78 4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-6-メトキシメチル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 72 と同様の方法で、実施例 42 で得られた化合物（22 mg）を用い合成を行い、表題化合物（22 mg）を得た。

実施例 79 6-アセトキシメチル-4-（6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル）-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 71 と同様の方法で、実施例 43 で得られた化合物（53 mg）を用い合成を行い、表題化合物（53 mg）を得た。

実施例 80 4-[（E）-4-クロロスチリルスルホニル]-6-エトキシカルボニル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 71 と同様の方法で、実施例 44 で得られた化合物（50 mg）を用い合成を行い、表題化合物（66.2 mg）を得た。

実施例 81 6-カルボキシ-4-[（E）-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-

# オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 4 5 で得られた化合物 (6. 5 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (9. 1 m g) を得た。

## 実施例 8 2    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - モルホリノカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 4 8 で得られた化合物 (8 7. 5 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (1 0 1 m g) を得た。

## 実施例 8 3    6 - アミノメチル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 2 <工程 2> で得られた化合物 (3 1. 2 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (3 4. 5 m g) を得た。

## 実施例 8 4    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - モルホリノメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 3 <工程 2> で得られた化合物 (3 5 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (3 5 m g) を得た。

実施例 8 5    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ジメチルアミノメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 4 で得られた化合物 (39 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (48 mg) を得た。

実施例 8 6    6 - アセタアミドメチル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 5 で得られた化合物 (29.2 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (29.7 mg) を得た。

実施例 8 7    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メタンスルホニルアミドメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 6 で得られた化合物 (27.2 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (27.1 mg) を得た。

実施例 8 8    4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルメチル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 5 7 <工程 3> で得られた化合物 (55.

6 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (66.8 m g) を得た。

実施例 89 (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 72 と同様の方法で、実施例 60 <工程 4> で得られた化合物 (53.2 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (58.5 m g) を得た。

実施例 90 (S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 72 と同様の方法で、実施例 61 で得られた化合物 (50.8 m g) を用い合成を行い、表題化合物 (55.5 m g) を得た。

実施例 91 (R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 72 と同様の方法で、実施例 62 で得られた化合物 (0.50 g) を用い合成を行い、表題化合物 (0.55 g) を得た。

実施例 92 (S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル]

## ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 6 3 で得られた化合物 (0.50 g) を用い合成を行い、表題化合物 (0.57 g) を得た。

実施例 9 3 (R)-6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 2 と同様の方法で、実施例 6 4 で得られた化合物の遊離塩基 (2.0 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (2.4 mg) を得た。

実施例 9 4 (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-n-プロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 1 と同様の方法で、実施例 6 6 で得られた化合物 (50 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (58 mg) を得た。

実施例 9 5 (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-イソプロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンメタンスルホン酸塩の合成

実施例 7 1 と同様の方法で、実施例 6 8 で得られた化合物 (50 mg) を用い合成を行い、表題化合物 (58 mg) を得た。

なお、本発明の化合物の構造式を図 1 ~ 3 9 に示した。実施例の化合物の NM



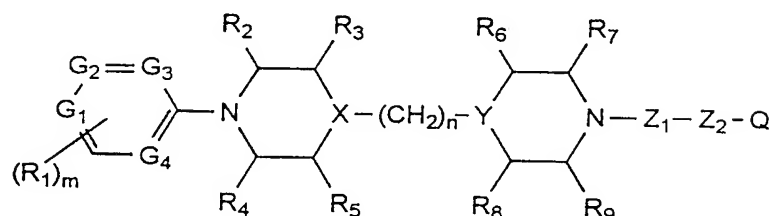
R データを図 4 0 ～ 5 0 に示した。

#### 発明の効果

本発明化合物は、F X a を特異的に阻害し、強力な抗凝固作用を有する。従って、抗血液凝固薬または血栓もしくは塞栓によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。適応する上記疾病として、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作（T I A）等の虚血性脳血管障害における疾病、急性及び慢性心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈血栓溶解等の虚血性心疾患における疾病、肺梗塞、肺塞栓等の肺血管障害における疾病、さらに末梢動脈閉塞症、深部静脈血栓症、汎発性血管内、凝固症候群（D I C）、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における、再閉塞及び再狭窄、PTCAまたはPTCA術後における再閉塞及び再狭窄、体外循環時の血栓形成症等の各種血管障害における疾病が挙げられる。更に、本発明化合物はインフルエンザウイルスの感染予防・治療剤としても有用である。

## 請求の範囲

1. 下記式 (I) で示される化合物又はその塩。



(I)

(式中、 $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$  は独立に CH 又は N であり；

$X$ ,  $Y$  は独立に CH 又は N であり；

$Z_1$  は式  $-SO_2-$  または  $-CH_2-$  で示される基であり；

$Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり；

$Q$  は置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり；

$R_1$  は A 群（水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、低級アルカノイルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、ベンゾイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基）から任意に選ばれる置換基であるか、酸素原子として  $G_1 \sim G_4$  の何れかの N と N オキシド基を

形成するか、または、A群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基であり；

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  および  $R_9$  は、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒になってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシ基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基で置換されていてもよいピペラジン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式  $-CONH(CH_2)_n$ ,  $S(O)_q$ ,  $R_{10}$  または  $-CONH(CH_2)_n$ ,  $NR_{11}R_{12}$  で示される基であり、または  $R_{15}$  で置換されていてもよい低級アルキル基であり；

$R_{10}$ ,  $R_{11}$  および  $R_{12}$  は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり；

$R_{15}$  はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；

或いは  $R_6$  に限りその結合している炭素原子と一緒になって、 $R_{6a}-C-R_{6b}$  を表すことがあるものとし、このとき  $R_{6a}$  と  $R_{6b}$  の一方は水素原子で他方は  $R_6$ 。

の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくは $R_{6a}$ と $R_{6b}$ が同時に低級アルキル基であり；

ここで $R_2 \sim R_9$ までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよく；

$m$ 、 $n$ は独立に0～3の整数、 $p$ は0～4の整数、 $q$ は0～2の整数、 $r$ は1～4の整数である。

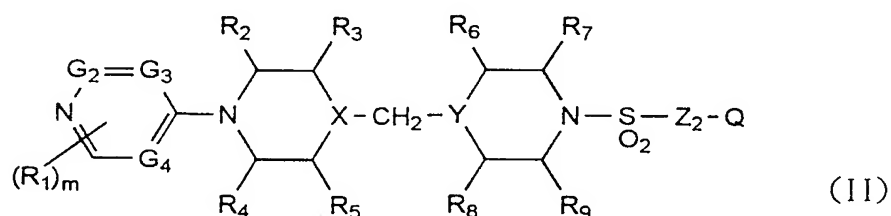
ただし $X$ 、 $Y$ がともに $N$ であり $n$ が2もしくは3であり $Z_1$ が $-CH_2-$ のとき、 $R_6$ と $R_8$ との一組或いは $R_7$ と $R_9$ との一組において同時にカルボニル基であるものを除く）。

2.  $Q$ における置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基がB群〔ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジ置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基もしくはモノー若しくはジ置換低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、式 $-NHCR_{13}-NHR_{14}$ （式中、 $R_{13}$ はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは $=CHNO_2$ 基であり、 $R_{14}$ は水素原子もしくはメチル基である）、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロア

リールオキシ基、フェニル S (O) t もしくはヘテロアリール S (O) t で示される基（式中 t は 0 ～ 2 の整数を示す）であり、B 群中のヘテロアリール基は 4 個以下の酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含む 5 ないし 6 員の芳香族単環基であり、ここで B 群中の全ての芳香族環については C 群の置換基（ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシ基、モノー若しくはジー置換低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基）の任意の 1 ～ 3 個で置換されていてもよい] の置換基、または B 群の置換基により任意数置換されていてもよい低級アルキル基から選ばれる、任意の組合せの 1 ～ 4 個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいヘテロアリール基である請求項 1 記載の化合物またはその塩。

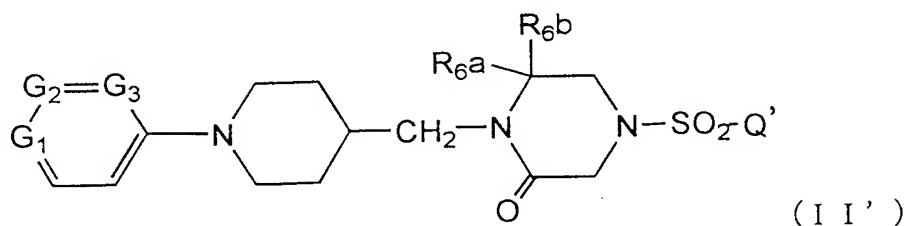
3.  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$  のうち少なくとも 1 つが N であり、 $G_4$  が CH である請求項 1 または請求項 2 記載の化合物またはその塩。

4. 下記式 (II) で示される化合物又はその塩。



（式中、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $R_2 \sim R_9$ 、 $Z_2$ 、 $Q$  の定義は、請求項 1 の式 (I) のそれぞれと同義であり、 $m$  が 0 ～ 2 である。）

5. 下記式 (I I') で示される化合物又はその塩。



(式中、 $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$  は独立に CH 又は N であるが少なくとも 1 つは N であり；

$R_{6a}$  および  $R_{6b}$  の一方は水素原子、他方は

1) カルボキシル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノーもしくはジ-低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4 位がメチル基もしくはヒドロキシ基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは式  $-CONH(CH_2)_p$ 、 $S(O)_q$ ,  $R_{10}$  または  $-CONH(CH_2)_r$ ,  $NR_{11}R_{12}$  で示される基から選ばれる基 (式中  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  および  $R_{12}$  は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 $p$  は 0 ~ 4 の整数、 $q$  は 0 ~ 2 の整数、 $r$  は 1 ~ 4 の整数である) であるか、又は

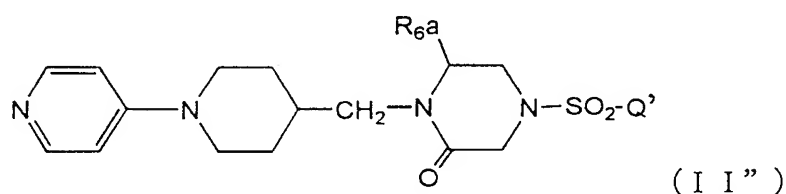
3)  $R_{15}$  で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $R_{15}$  はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノー若しくはジ-置換低級アルキルアミ

ノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基であり、

或いは、 $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基であり、

$Q'$  は任意のハロゲン原子1～4個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基である)。

# 6. 式 (I I'')



(式中 $R_{6a}$ および $Q'$  は、式 (I I') の $R_{6a}$ の置換基および $Q'$  の定義を表わす) の化合物またはその塩。

7.  $R_{6a}$ がカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基であるか、または $R_{15}$ で置換された低級アルキル基であり； $R_{15}$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基である請求項6記載の化合物またはその塩。

8. 1-[1-( (E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イル]-4-(4-ピリジル) ピペラジン；  
1-[1-( (E)-4-クロロスチリルスルホニル) ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ピリジル) ピペラジン；

1 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 4 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (ナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (5 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (6 - クロロベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (4 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (6 - メトキシベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - [3 - (エトキシカルボニルメチル) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルスルホニル] - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] - 4 - [3 - (トリ



フルオロメチル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル] ピペラジン;

4-(3-ニトロベンゾ [b] チオフェン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(ベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-クロロベンゾ [b] フラン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(2-メチルベンゾチアゾール-6-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(4-フェニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-カルボキシ-2-クロロベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-[5-(カルボキシメチル)-2-クロロベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-アセトアミドナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-(5-アミノナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン;

4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4 - (5 - アミノナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (ナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - メチルナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - シアノナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - ヒドロキシナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (1 - フルオロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 2 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 2 - ヒドロキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン ;

2-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン；

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-[(2-エトキシカルボニル)アセチル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン；

2-アミノカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン；

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-[N-(エチルチオエチル)アミノカルボニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン；

2-アセチル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン、或いは

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン

から選ばれる化合物またはその塩。

9. 4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；

6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン；

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ヒドロキシメチル -  
1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オ  
ン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1  
- [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 -  
オン ;

6 - アセトキシメチル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) -  
1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オ  
ン ;

4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 6 - エトキシカルボニル - 1  
- [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 -  
オン ;

6 - カルボキシ - 4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 1 - [1 -  
(4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - アミノカルボニル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) -  
1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オ  
ン ;

6 - アルドオキシミル - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) -  
1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オ  
ン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - モルホリノカルボニ  
ル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2

－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－ジメチルアミノカルボニル－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－メトキシアミノカルボニル－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－（4－ヒドロキシピペリジンカルボニル）－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

6－アミノメチル－4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－モルホリノメチル－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－6－ジメチルアミノメチル－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

6－アセタミドメチル－4－（6－クロロナフタレン－2－イルスルホニル）－1－[1－（4－ピリジル）ピペリジン－4－イルメチル] ピペラジン－2－オン；

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メタンスルホニルア  
ミドメチル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラ  
ジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - (4 - ヒドロキシピ  
ペリジンメチル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル]  
ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - ジメチル - 1 - [1  
- (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1 - [1 - (4 - ピ  
リジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

6 - アセトキシメチル - 4 - (2 - ナフチルスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピ  
リジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカ  
ルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジ  
ン - 2 - オン ;

(S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - エトキシカ  
ルボニル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジ  
ン - 2 - オン ;

(R) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメ  
チル - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン -  
2 - オン ;

(S) - 4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イルスルホニル) - 6 - メトキシメ

チル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

(R)-6-カルボキシ-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-n-プロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン

(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-n-プロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-イソプロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-イソプロポキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

6-t-ブトキシカルボニル-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン;

4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6, 6-ジメチル-1-[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-

オン；

或いは (R) - 4 - [ (E) - 4 - クロロスチリルスルホニル ] - 6 - メトキシ  
メチル - 1 - [ 1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル ] ピペラジン  
- 2 - オン

から選ばれる化合物またはその塩。

10.  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$  は何れも CH である請求項 1 または請求項 2  
記載の化合物又はその塩。

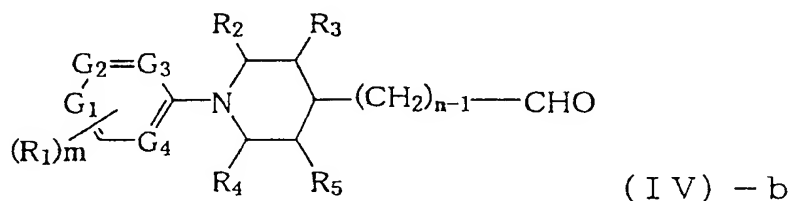
11. 請求項 1 ~ 10 記載のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の少なく  
とも 1 つを有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

12. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 11 記載の医薬組成物。

13. 抗凝固剤である請求項 11 記載の医薬組成物。

14. 血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防及び／又は治療剤で  
ある請求項 11 記載の医薬組成物。

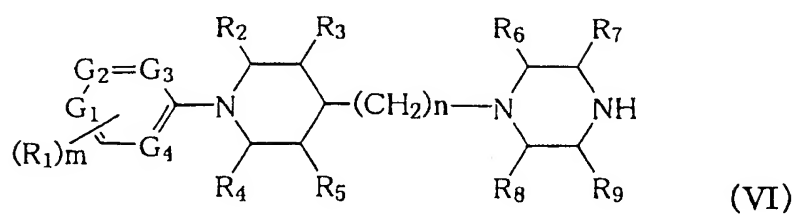
15. 適当な保護基で保護されていても良い、式 (IV) - b



(式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $n$ および $m$   
の定義は請求項 1 の式 (I) の各々の定義と同一である) の化合物またはそ  
の塩。

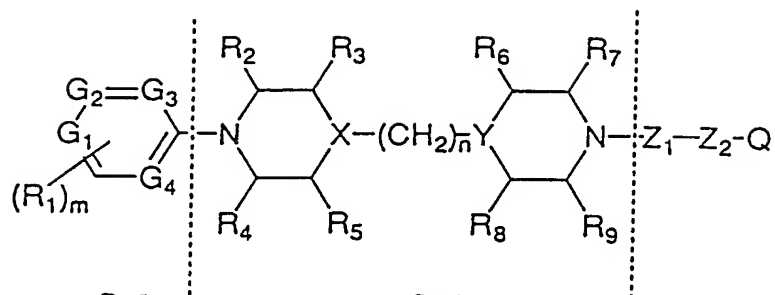


16. 適当な保護基で保護されていても良い、式 (VI)



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は請求項1の式(I)各々の定義と同一である)の化合物またはその塩。

図 1



実施例	S 1	S 2	S 3
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

図 2

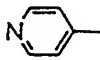
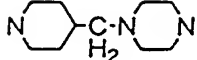
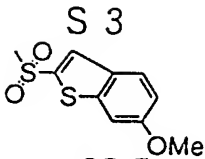
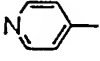
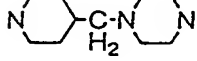
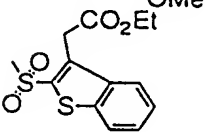
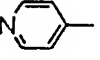
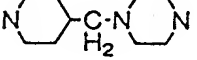
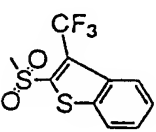
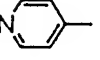
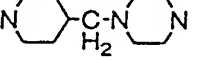
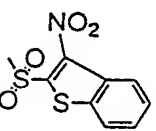
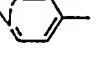
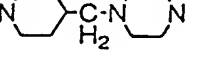
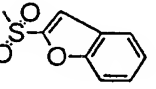
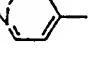
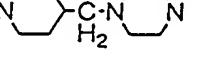
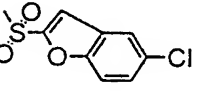
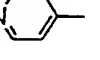
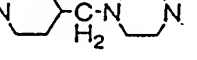
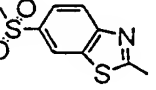
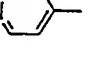
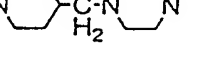
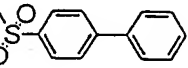
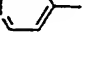
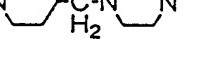
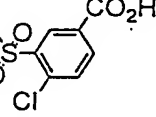
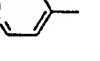
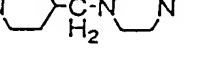
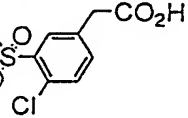
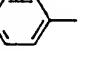
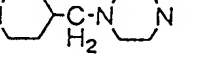
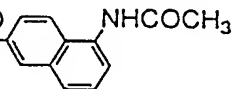
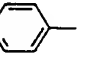
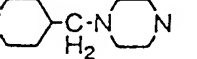
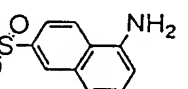
	S 1	S 2	S 3
1 1			
1 2			
1 3			
1 4			
1 5			
1 6			
1 7			
1 8			
1 9			
2 0			
2 1			
2 2			

図 3

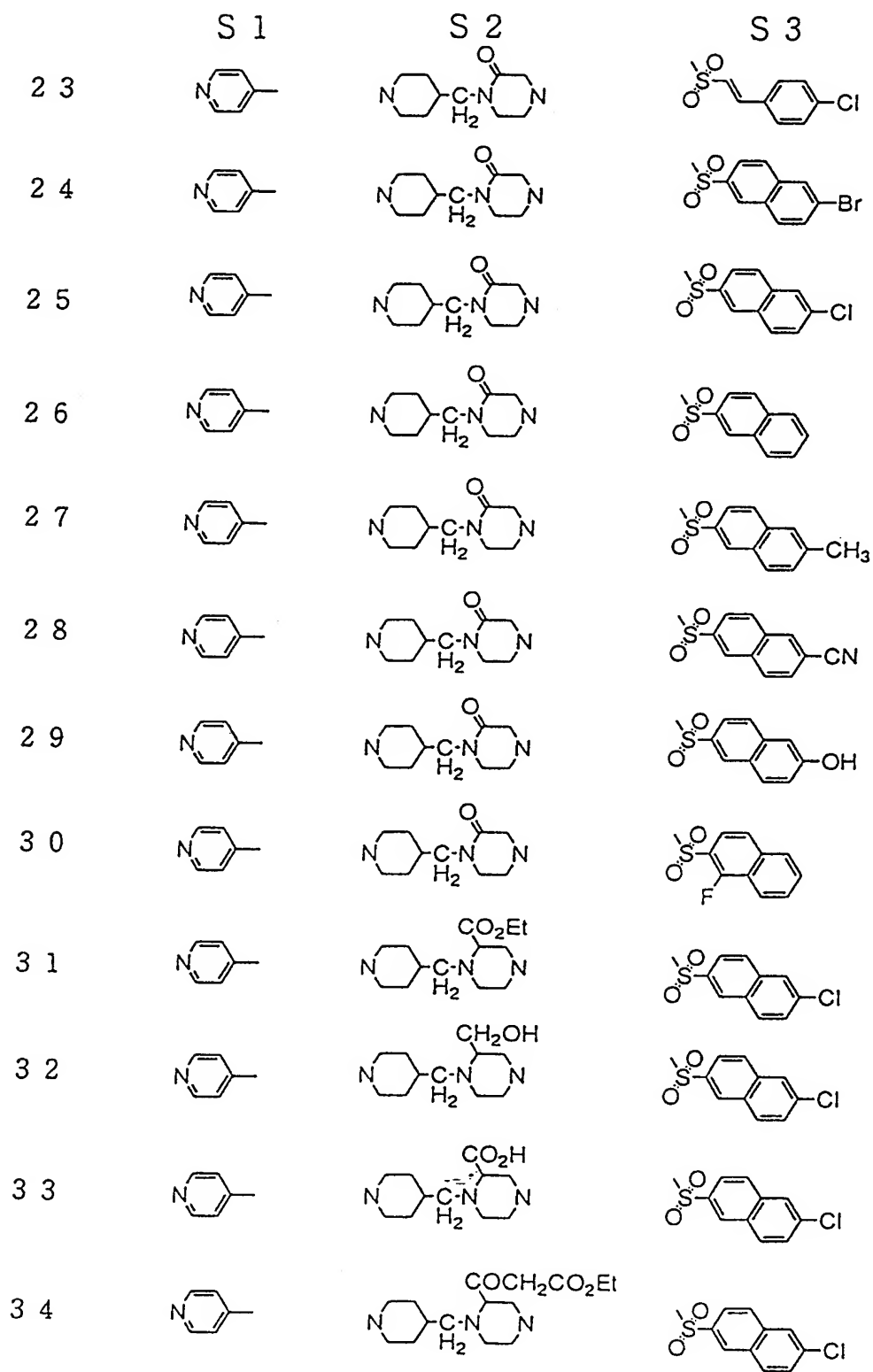


図 4

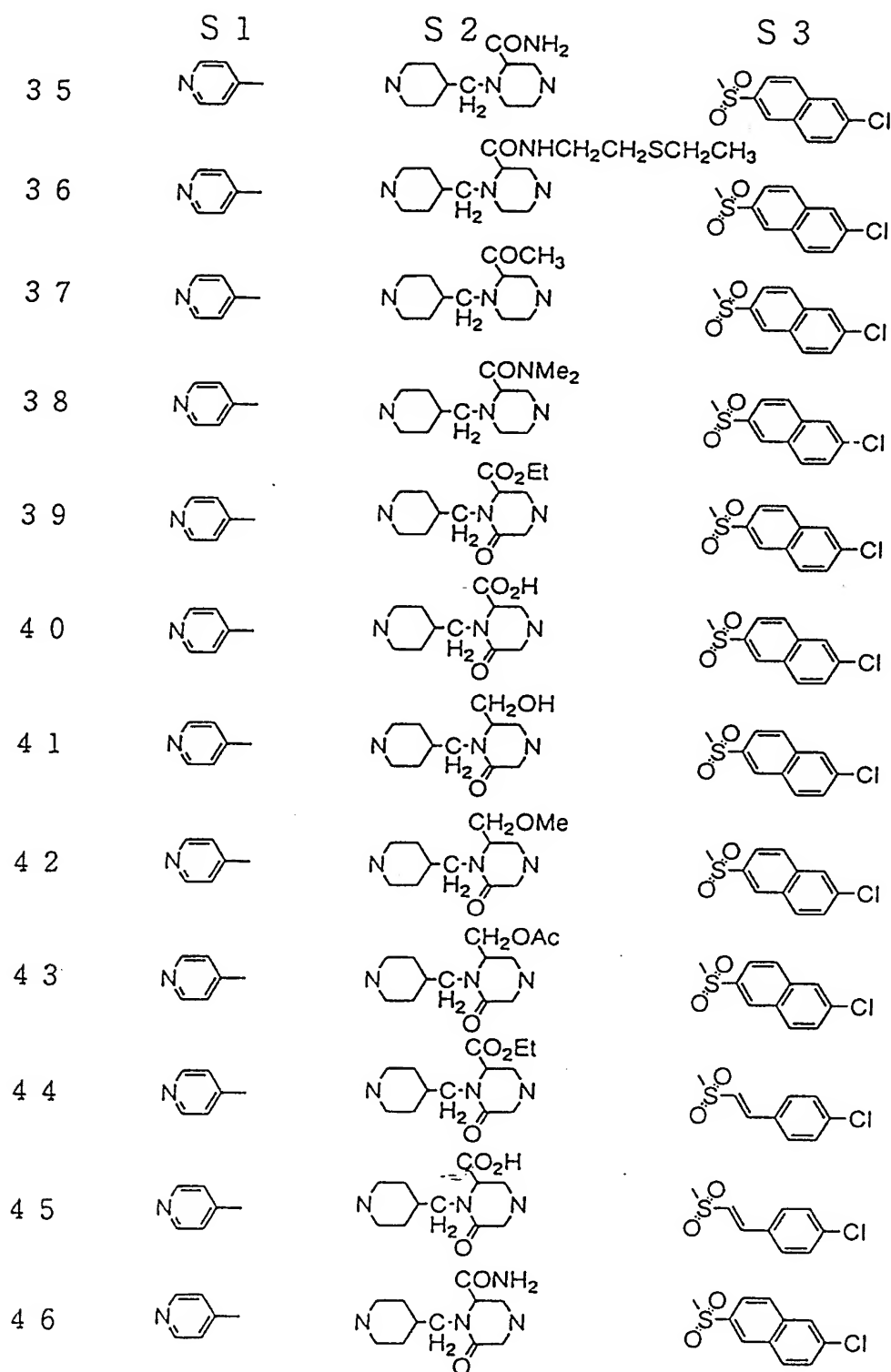


図 5

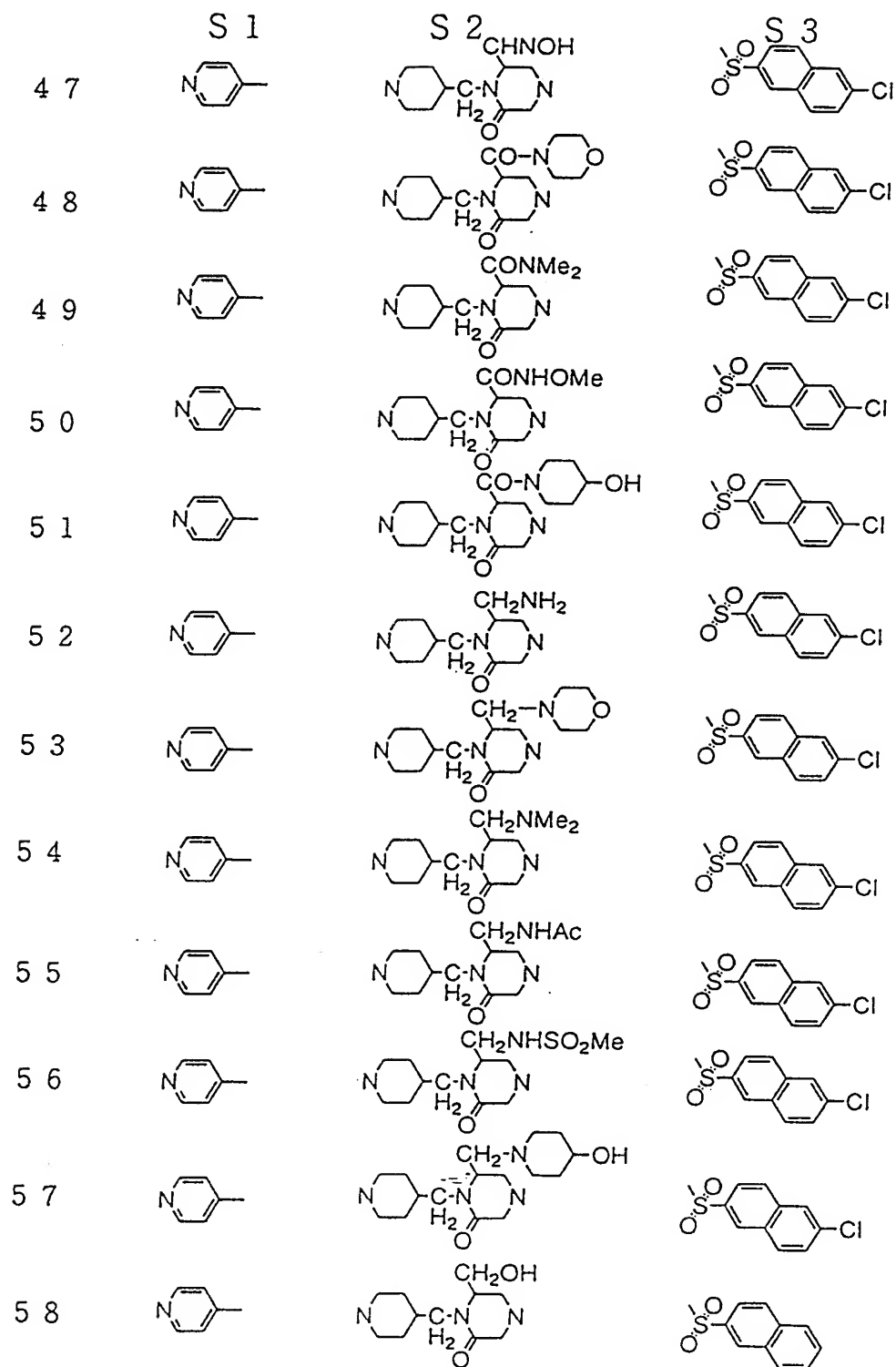


図 6

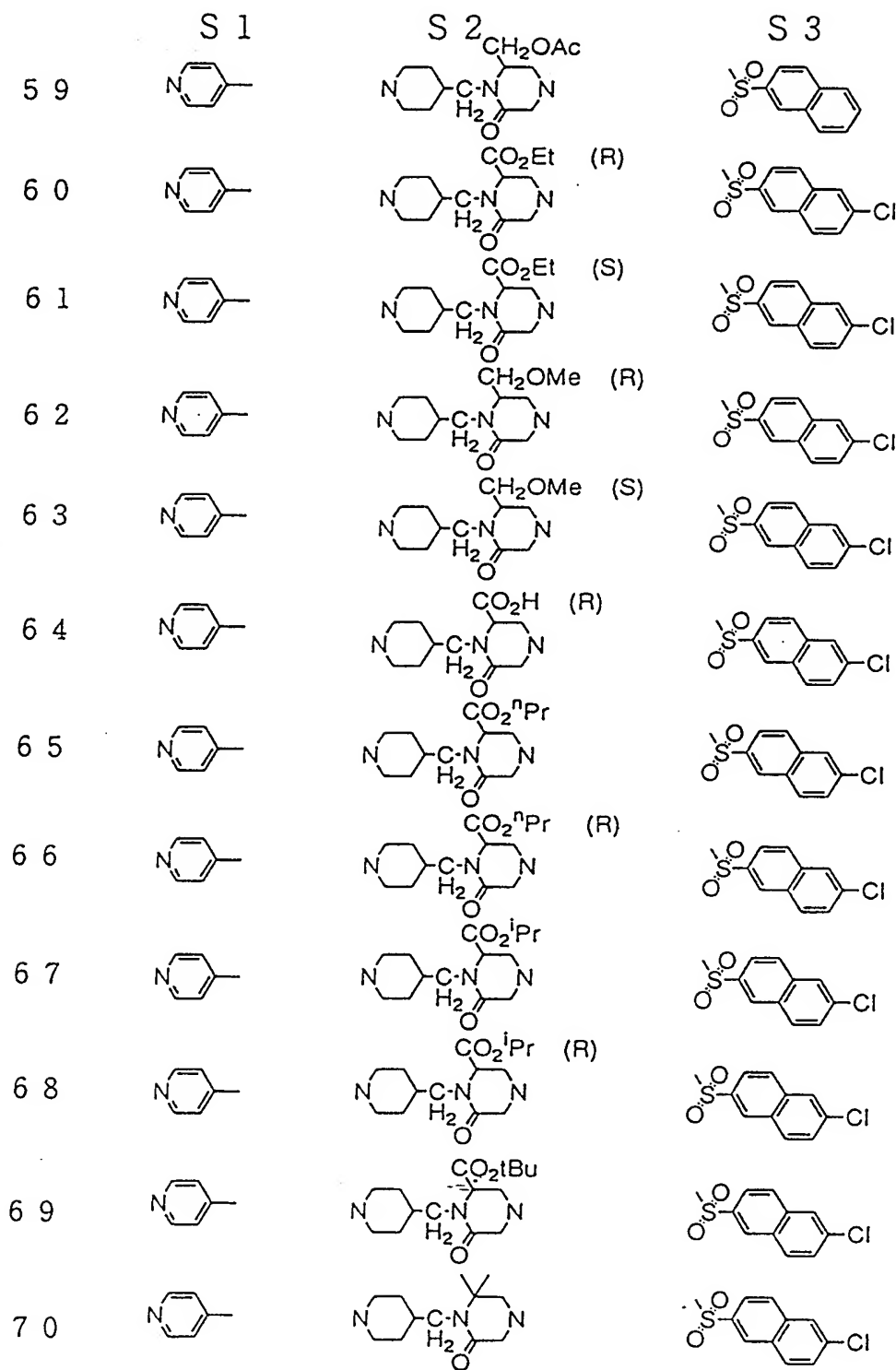
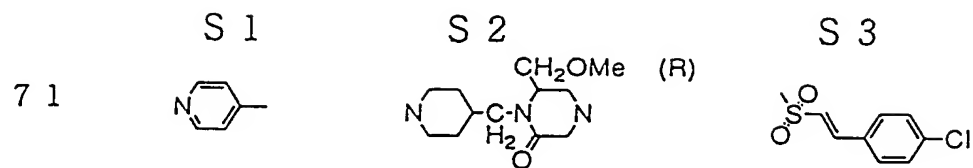


図 7



7 2                      実施例番号 3 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 3                      実施例番号 2 3 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 4                      実施例番号 2 5 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 5                      実施例番号 3 9 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 6                      実施例番号 4 0 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 7                      実施例番号 4 1 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 8                      実施例番号 4 2 の化合物のメタンスルホン酸塩

7 9                      実施例番号 4 3 の化合物のメタンスルホン酸塩

8 0                      実施例番号 4 4 の化合物のメタンスルホン酸塩

8 1                      実施例番号 4 5 の化合物のメタンスルホン酸塩

8 2                      実施例番号 4 8 の化合物のメタンスルホン酸塩



## 図 8

S 1

S 2

S 3

- 8 3 実施例番号 5 2 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 4 実施例番号 5 3 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 5 実施例番号 5 4 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 6 実施例番号 5 5 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 7 実施例番号 5 6 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 8 実施例番号 5 7 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 8 9 実施例番号 6 0 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 9 0 実施例番号 6 1 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 9 1 実施例番号 6 2 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 9 2 実施例番号 6 3 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 9 3 実施例番号 6 4 の化合物のメタンスルホン酸塩
- 9 4 実施例番号 6 6 の化合物のメタンスルホン酸塩

図 9

S 1

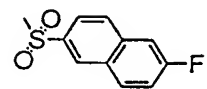
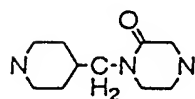
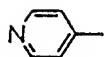
S 2

S 3

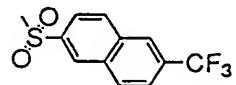
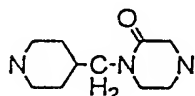
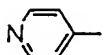
9 5

実施例番号 6 8 の化合物のメタンスルホン酸塩

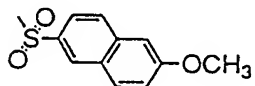
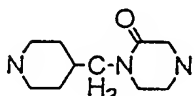
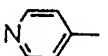
9 6



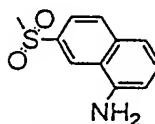
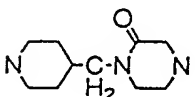
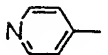
9 7



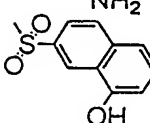
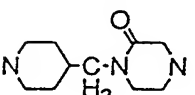
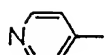
9 8



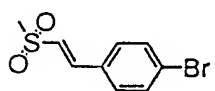
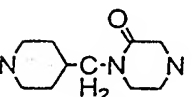
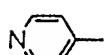
9 9



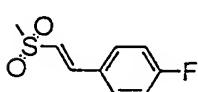
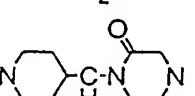
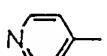
1 0 0



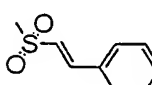
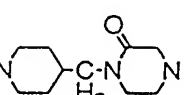
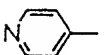
1 0 1



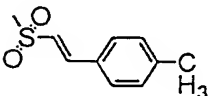
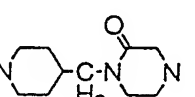
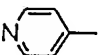
1 0 2



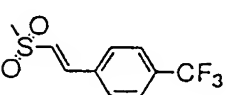
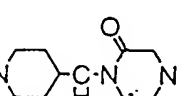
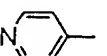
1 0 3



1 0 4



1 0 5



1 0 6

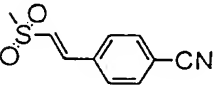
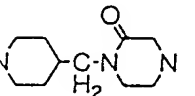
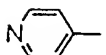


図 10


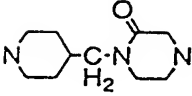
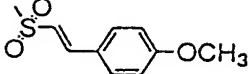

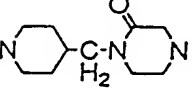
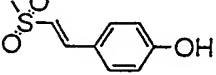

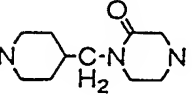
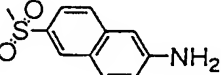

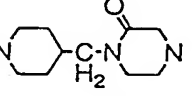
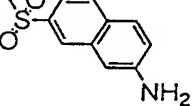

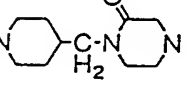
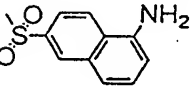

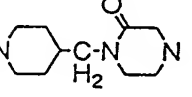
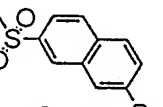

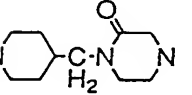
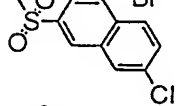

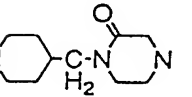
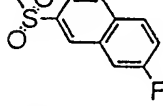

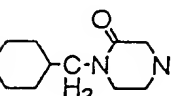
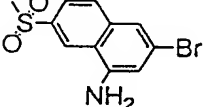

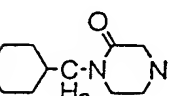
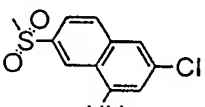

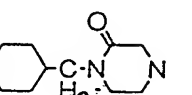
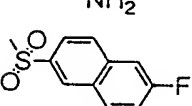

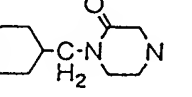
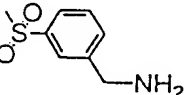
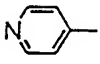
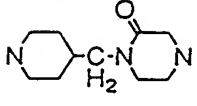
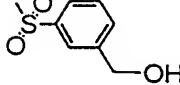
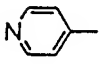
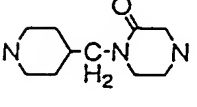
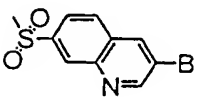
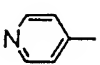
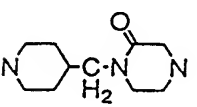
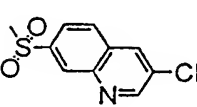
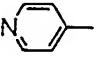
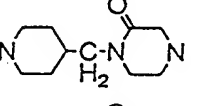
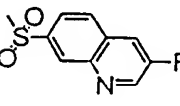
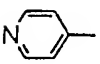
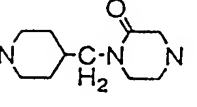
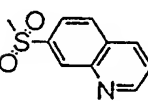
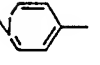
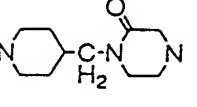
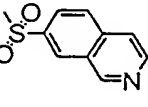
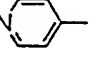
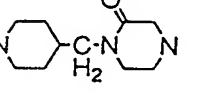
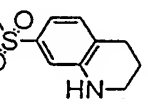
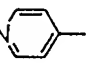
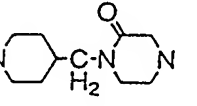
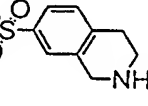
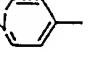
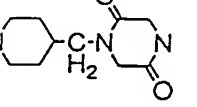
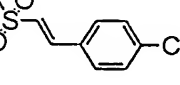
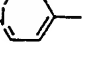
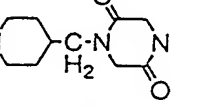
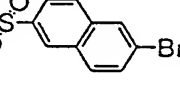
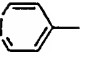
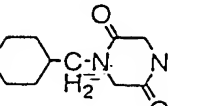
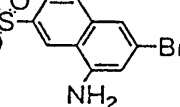
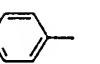
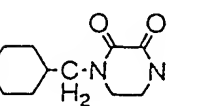
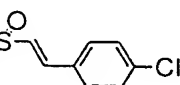
	S 1	S 2	S 3
1 0 7			
1 0 8			
1 0 9			
1 1 0			
1 1 1			
1 1 2			
1 1 3			
1 1 4			
1 1 5			
1 1 6			
1 1 7			
1 1 8			

図 11

	S 1	S 2	S 3
1 1 9			
1 2 0			
1 2 1			
1 2 2			
1 2 3			
1 2 4			
1 2 5			
1 2 6			
1 2 7			
1 2 8			
1 2 9			
1 3 0			

12


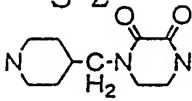
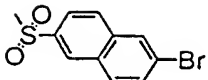

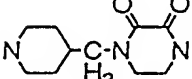
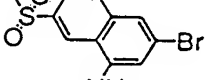

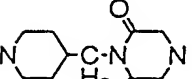
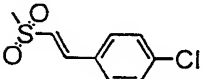

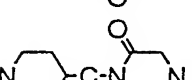
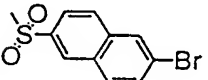

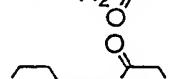
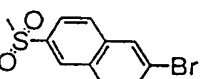

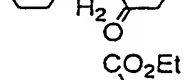
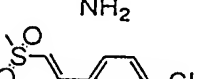

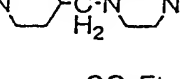


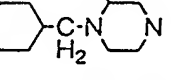
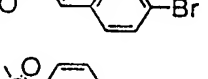

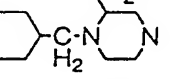
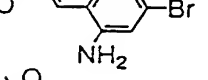

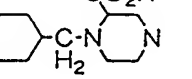
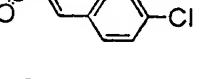

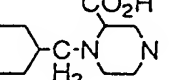
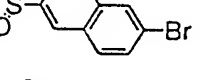

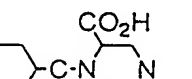
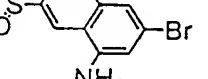
	S 1	S 2	S 3
1 3 1			
1 3 2			
1 3 3			
1 3 4			
1 3 5			
1 3 6			
1 3 7			
1 3 8			
1 3 9			
1 4 0			
1 4 1			
1 4 2			

図 13


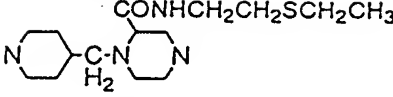
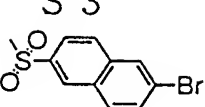

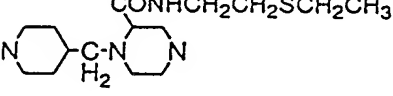
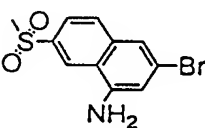

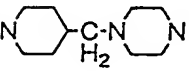
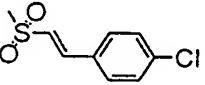

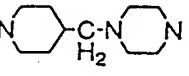
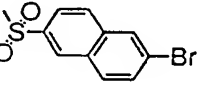

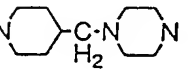
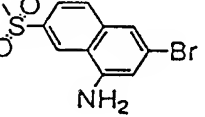

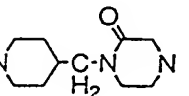
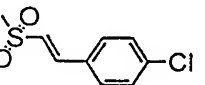

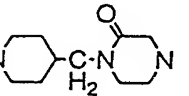
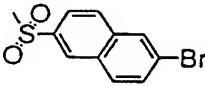

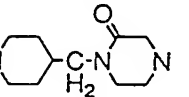
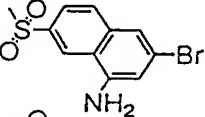

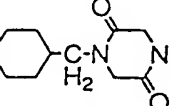
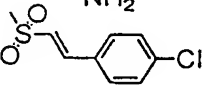

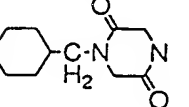
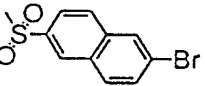

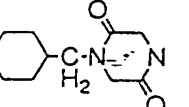
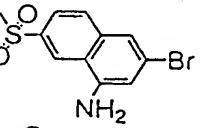

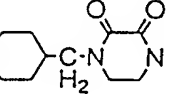
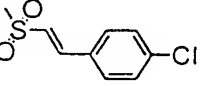
	S 1	S 2	S 3
1 4 3			
1 4 4			
1 4 5			
1 4 6			
1 4 7			
1 4 8			
1 4 9			
1 5 0			
1 5 1			
1 5 2			
1 5 3			
1 5 4			

図 14

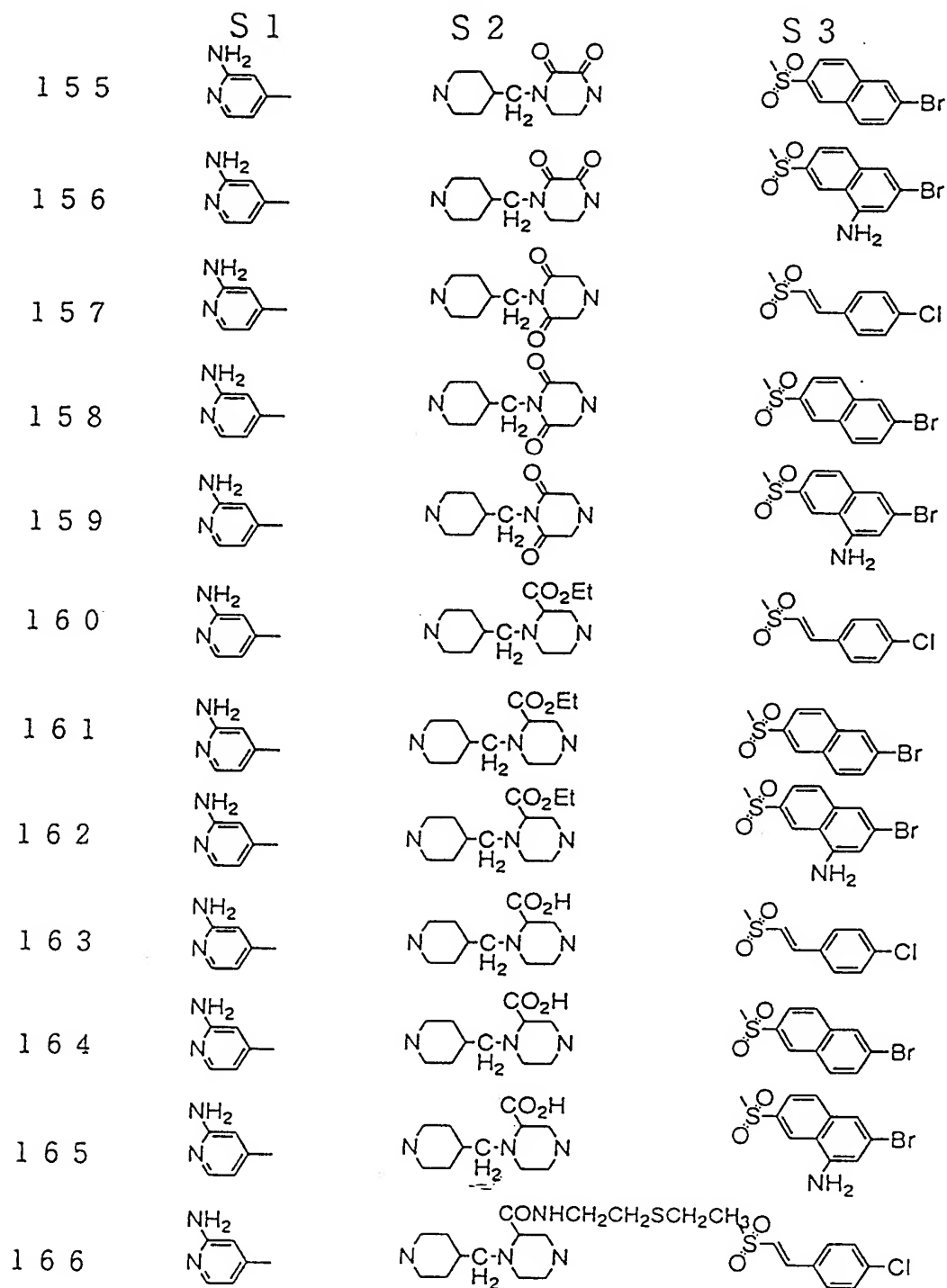






図 16

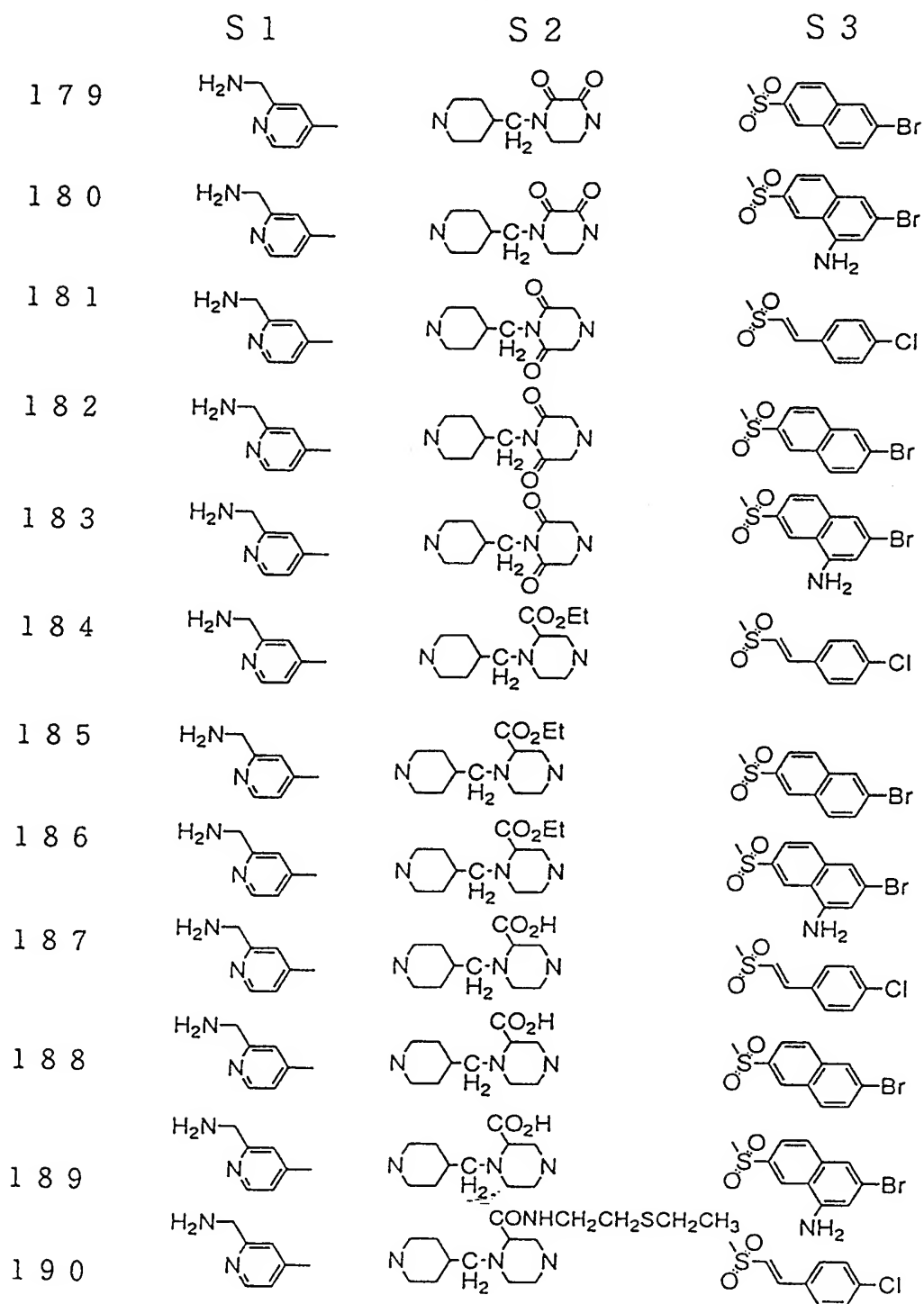


図 17

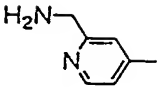
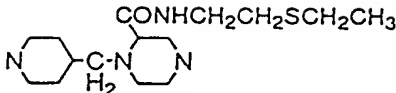
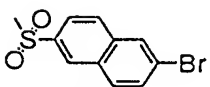
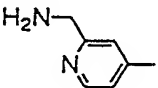
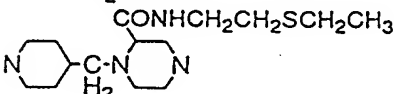
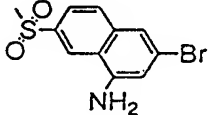

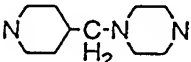
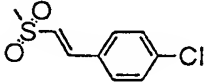

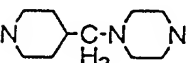
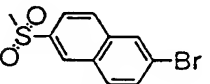

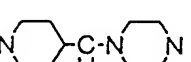
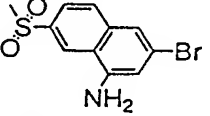

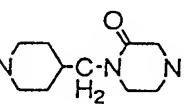
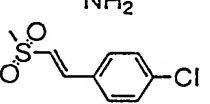

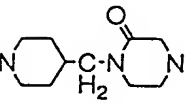
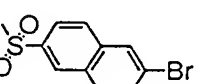

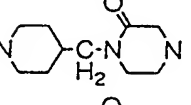
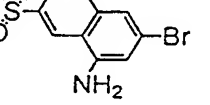

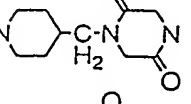
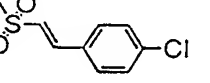

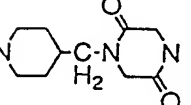
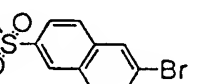

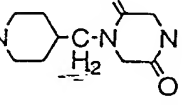
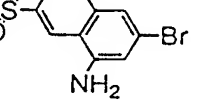

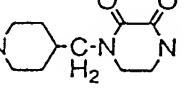
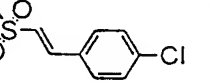
	S 1	S 2	S 3
1 9 1			
1 9 2			
1 9 3			
1 9 4			
1 9 5			
1 9 6			
1 9 7			
1 9 8			
1 9 9			
2 0 0			
2 0 1			
2 0 2			

図 18

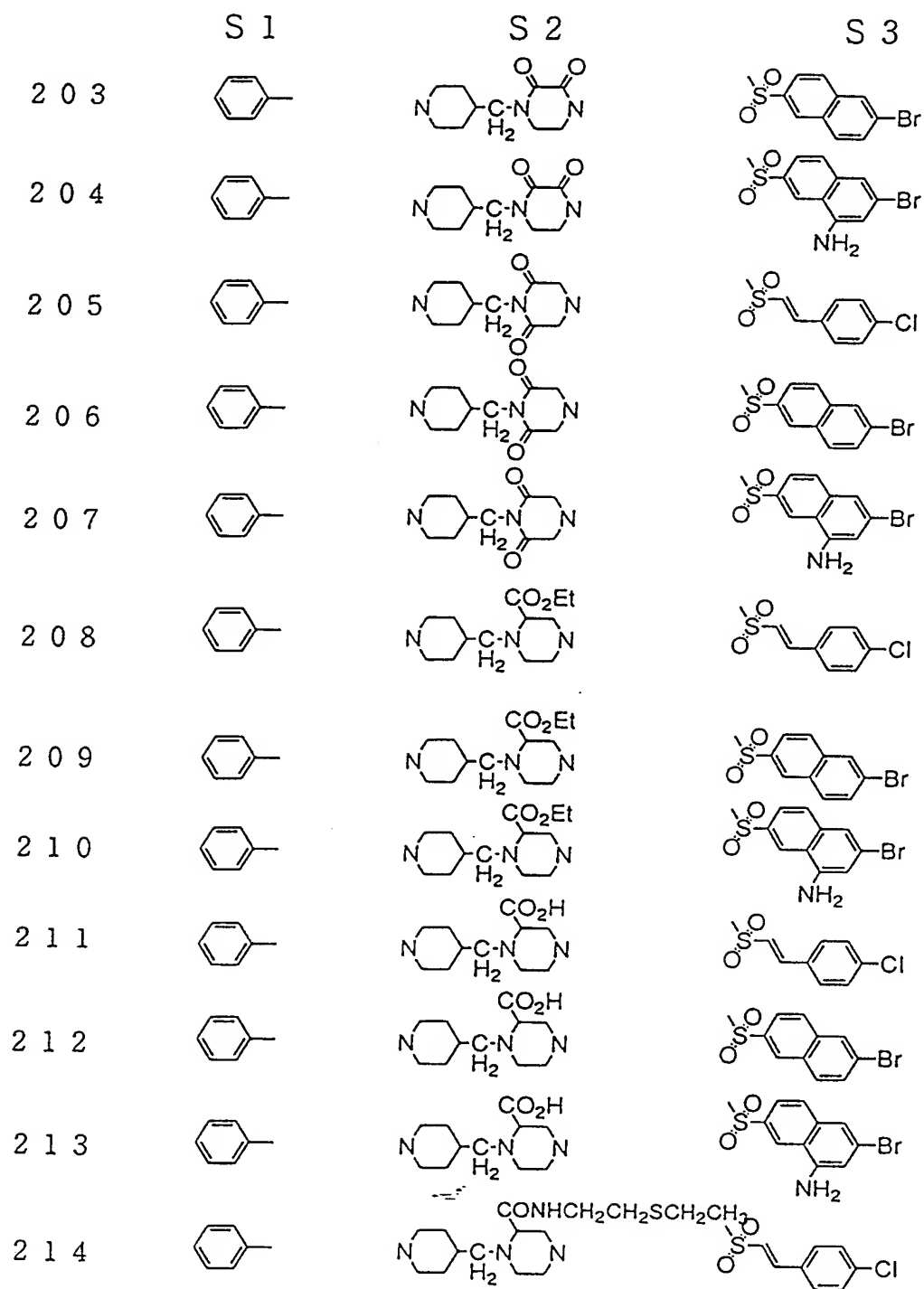


図 19


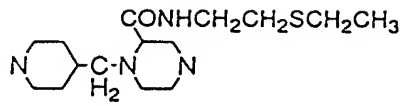
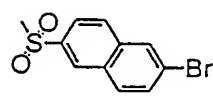

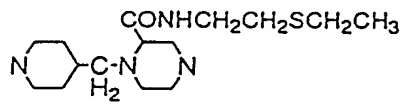
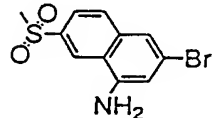
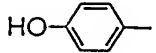
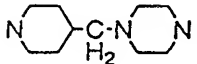
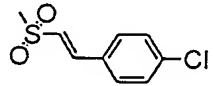
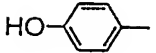
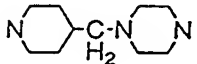
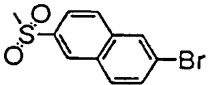
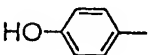
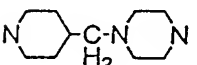
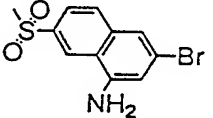
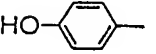
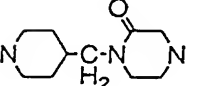
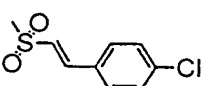
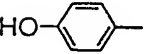
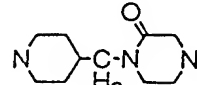
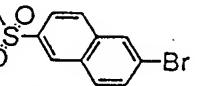
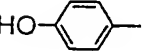
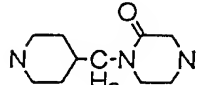
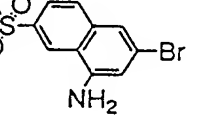
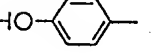
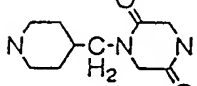
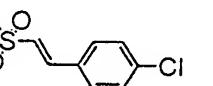

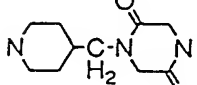
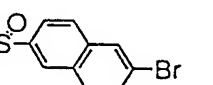

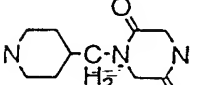
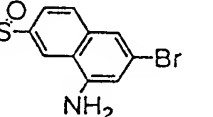
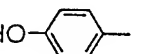
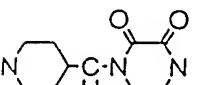
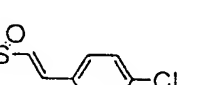
	S 1	S 2	S 3
2 1 5			
2 1 6			
2 1 7			
2 1 8			
2 1 9			
2 2 0			
2 2 1			
2 2 2			
2 2 3			
2 2 4			
2 2 5			
2 2 6			

図 20

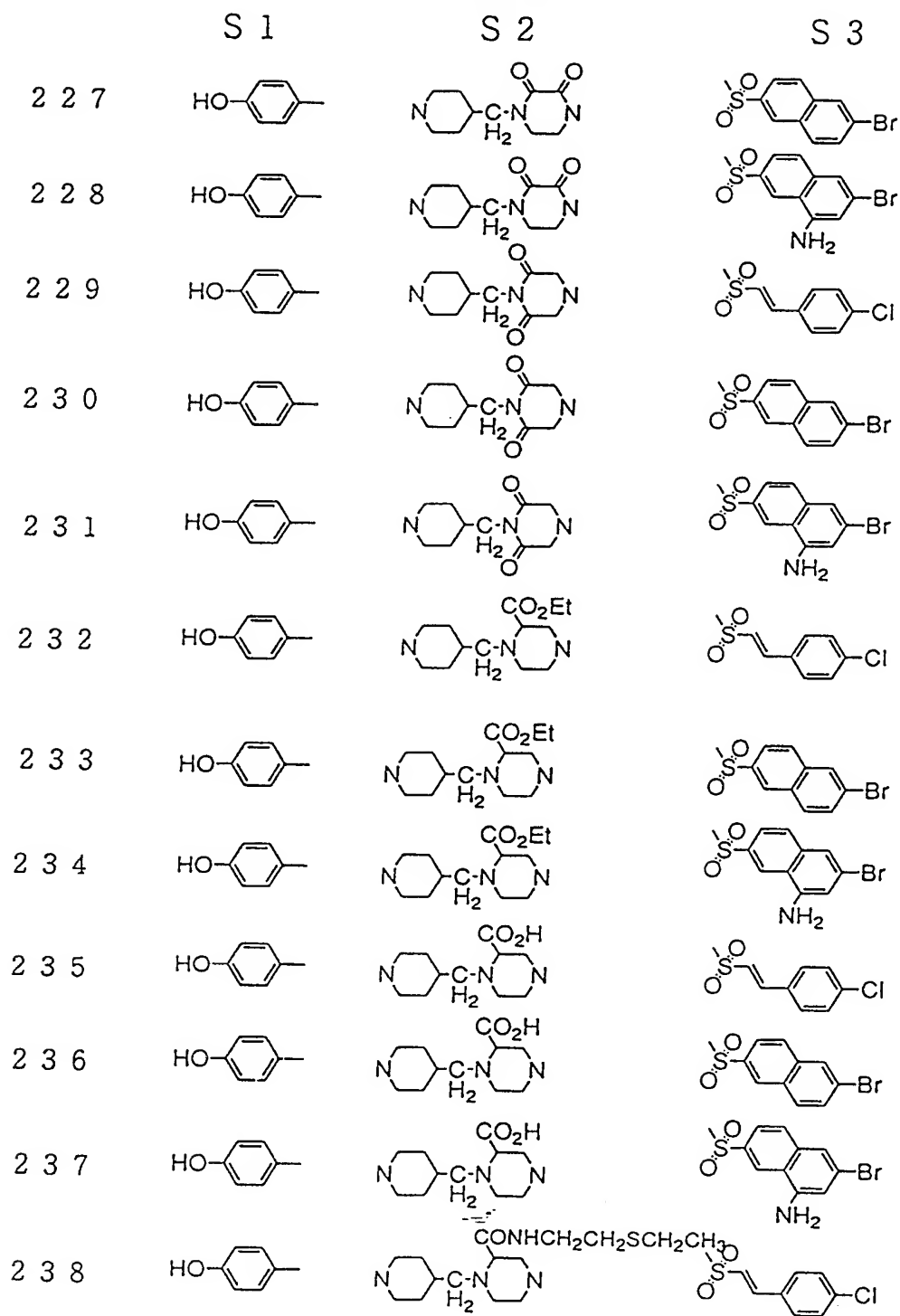
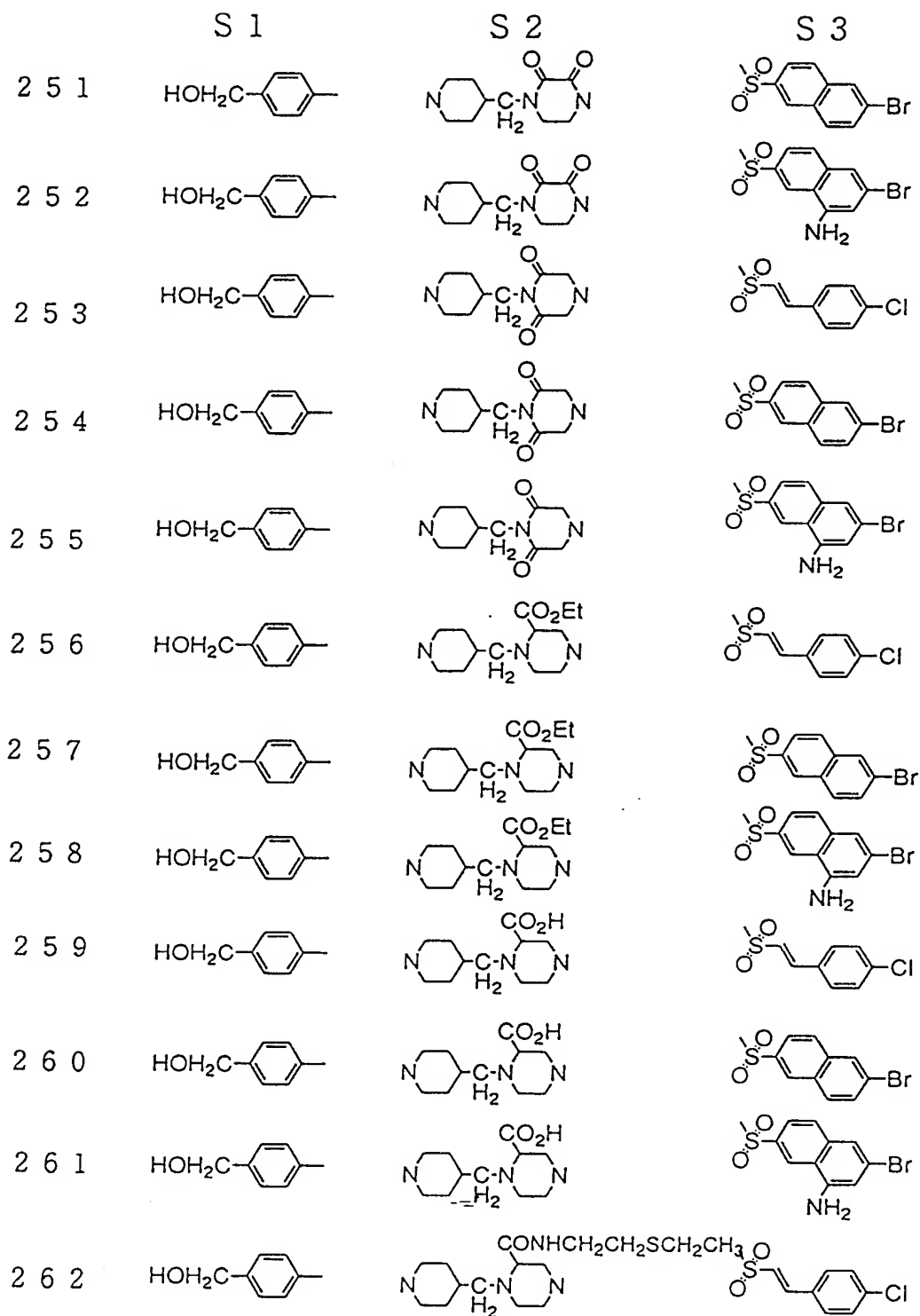




図 22



## 23

	S 1	S 2	S 3
2 6 3			
2 6 4			
2 6 5			
2 6 6			
2 6 7			
2 6 8			
2 6 9			
2 7 0			
2 7 1			
2 7 2			
2 7 3			
2 7 4			



24

	S 1	S 2	S 3
2 7 5			
2 7 6			
2 7 7			
2 7 8			
2 7 9			
2 8 0			
2 8 1			
2 8 2			
2 8 3			
2 8 4			
2 8 5			
2 8 6			

## 図 25

	S 1	S 2	S 3
2 8 7			
2 8 8			
2 8 9			
2 9 0			
2 9 1			
2 9 2			
2 9 3			
2 9 4			
2 9 5			
2 9 6			
2 9 7			
2 9 8			

図 26

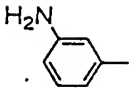
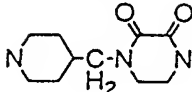
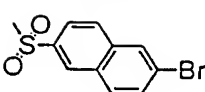
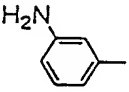
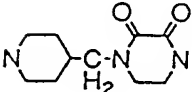
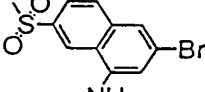
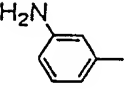
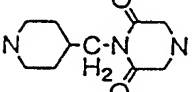
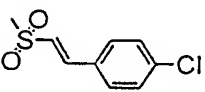
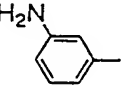
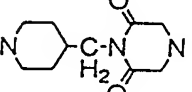
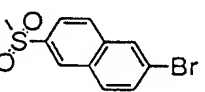
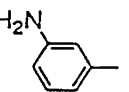
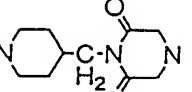
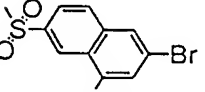
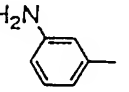
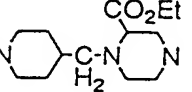
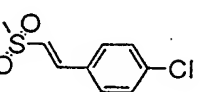
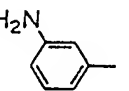
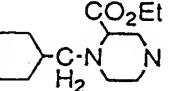
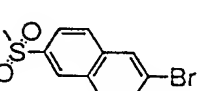
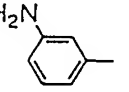
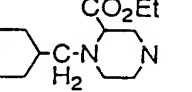
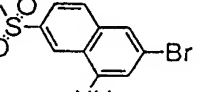
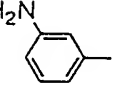
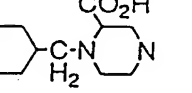
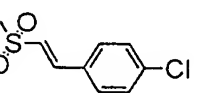
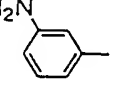
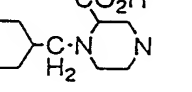
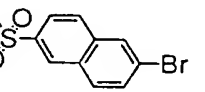
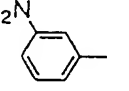
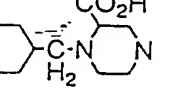
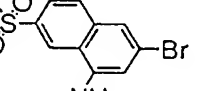
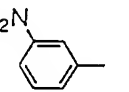
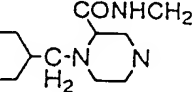
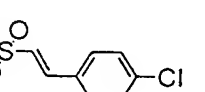
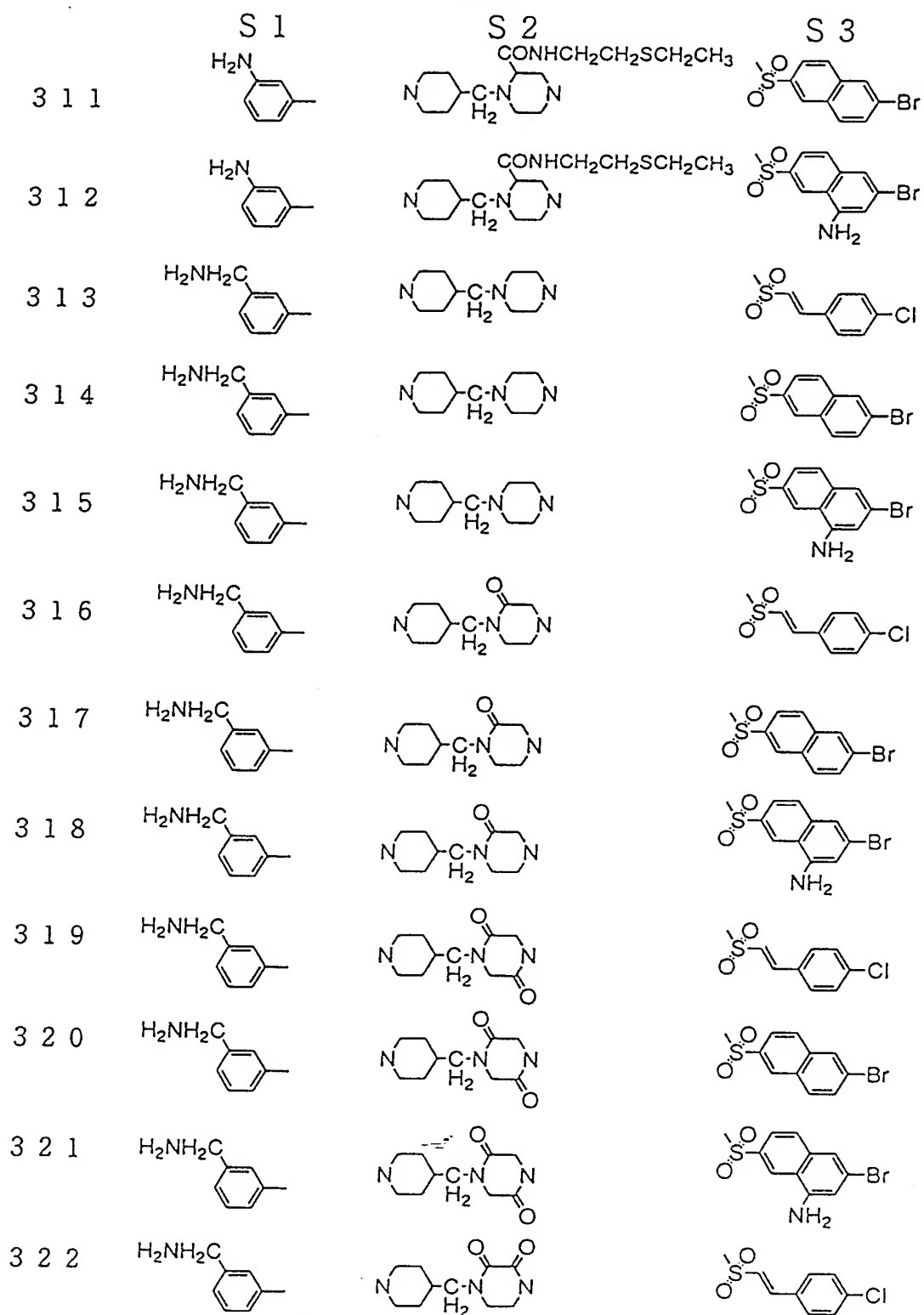
	S 1	S 2	S 3
2 9 9			
3 0 0			
3 0 1			
3 0 2			
3 0 3			
3 0 4			
3 0 5			
3 0 6			
3 0 7			
3 0 8			
3 0 9			
3 1 0			

図 27



28

	S 1	S 2	S 3
3 2 3			
3 2 4			
3 2 5			
3 2 6			
3 2 7			
3 2 8			
3 2 9			
3 3 0			
3 3 1			
3 3 2			
3 3 3			
3 3 4			

29

	S 1	S 2	S 3
3 3 5			
3 3 6			
3 3 7			
3 3 8			
3 3 9			
3 4 0			
3 4 1			
3 4 2			
3 4 3			
3 4 4			
3 4 5			
3 4 6			

図 30

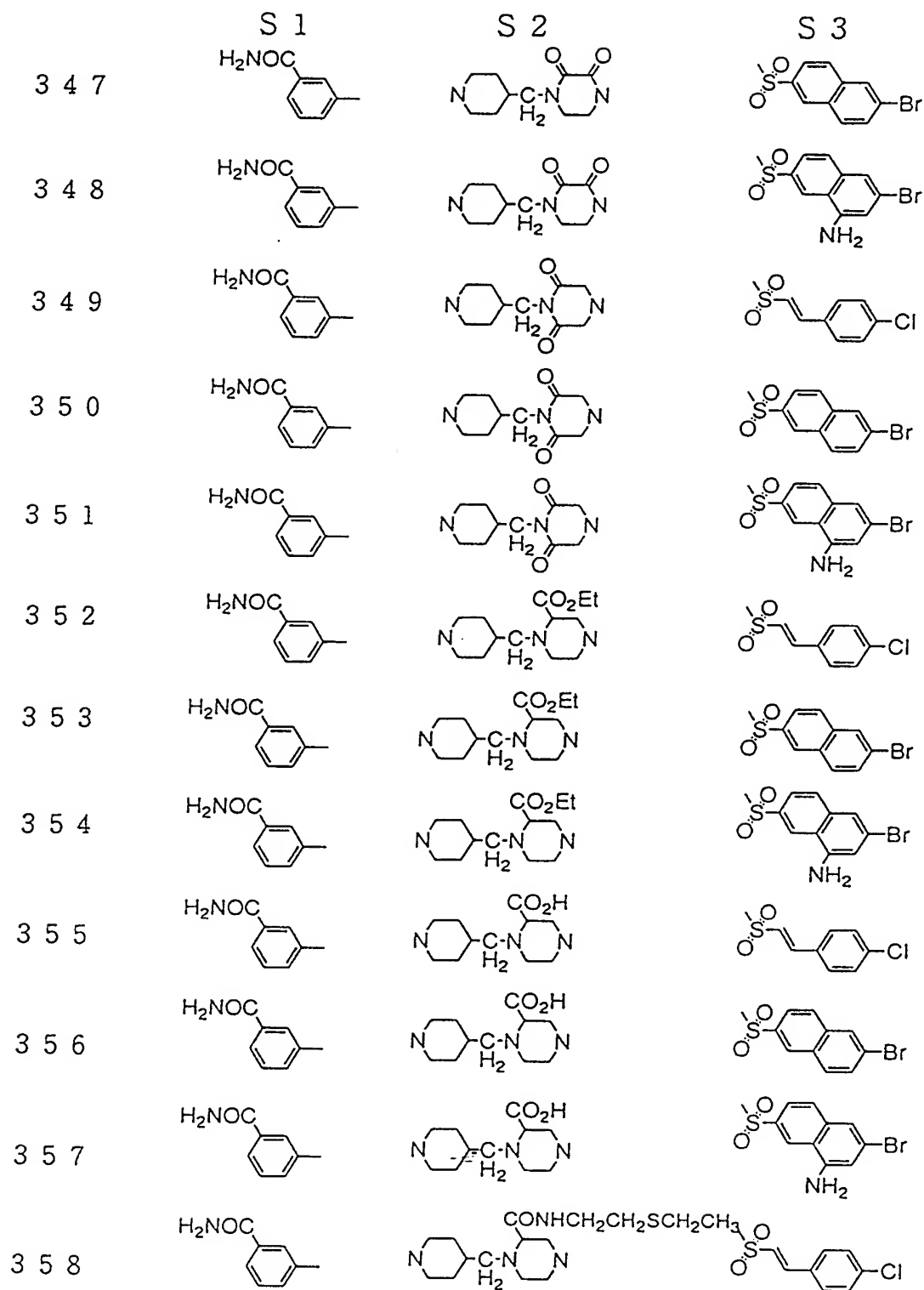


図 31

	S 1	S 2	S 3
3 5 9			
3 6 0			
3 6 1			
3 6 2			
3 6 3			
3 6 4			
3 6 5			
3 6 6			
3 6 7			
3 6 8			
3 6 9			
3 7 0			



32

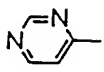
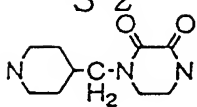
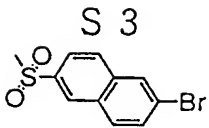
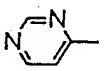
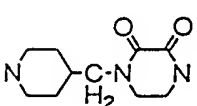
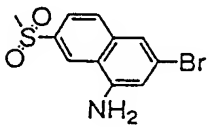
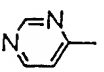
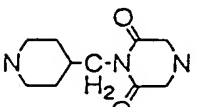
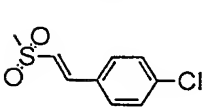
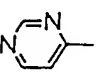
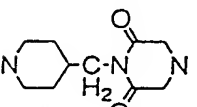
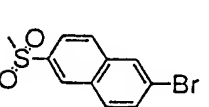
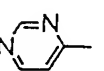
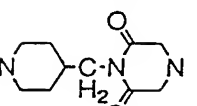
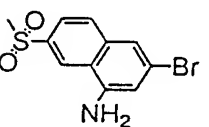
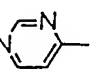
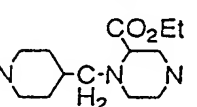
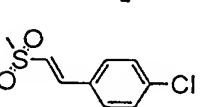
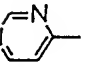
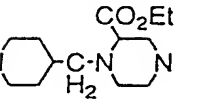
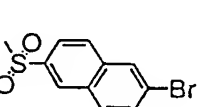
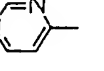
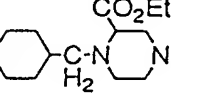
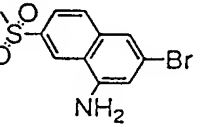
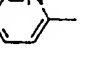
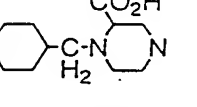
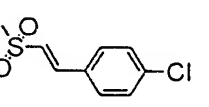
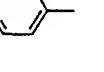
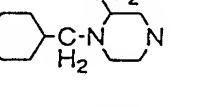
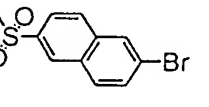
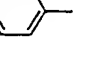
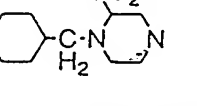
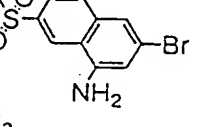
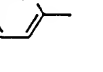
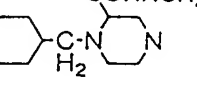
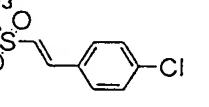
	S 1	S 2	S 3
3 7 1			
3 7 2			
3 7 3			
3 7 4			
3 7 5			
3 7 6			
3 7 7			
3 7 8			
3 7 9			
3 8 0			
3 8 1			
3 8 2			

図 33

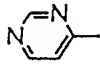
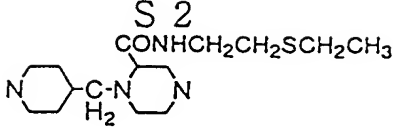
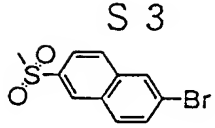
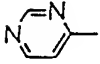
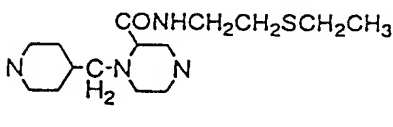
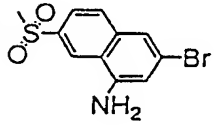
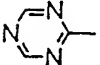
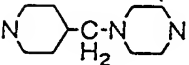
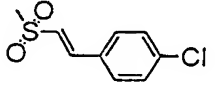
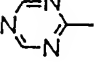
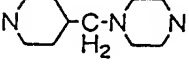
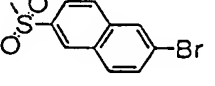
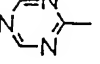
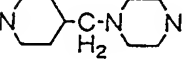
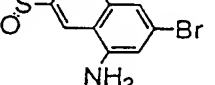
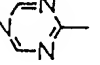
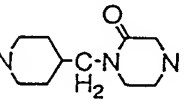
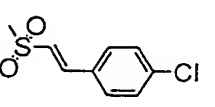
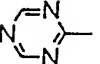
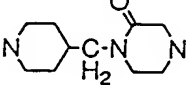
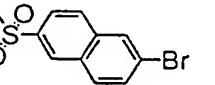
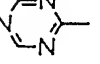
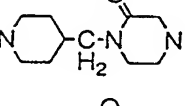
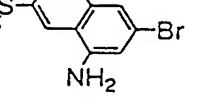
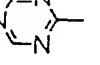
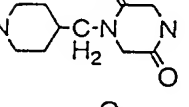
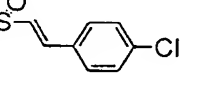
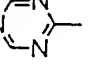
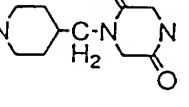
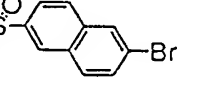
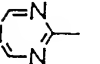
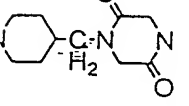
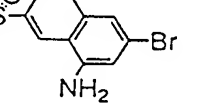
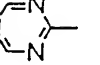
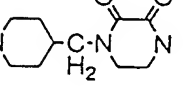
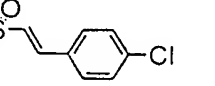
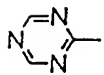
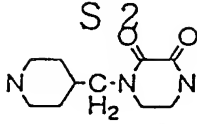
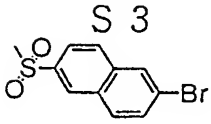
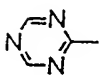
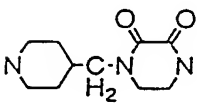
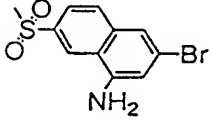
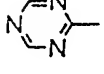
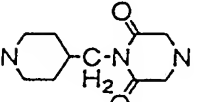
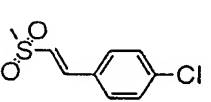
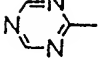
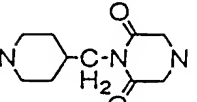
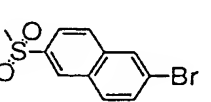
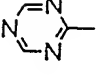
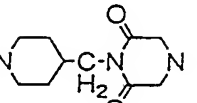
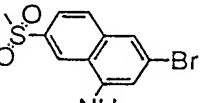
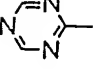
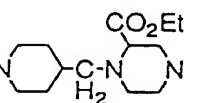
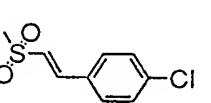
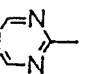
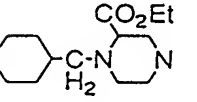
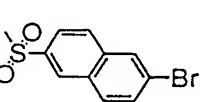
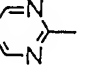
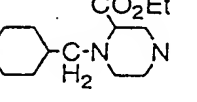
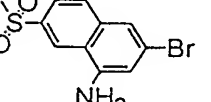
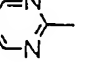
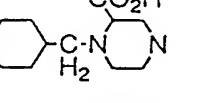
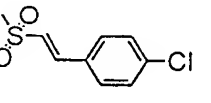
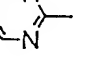
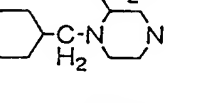
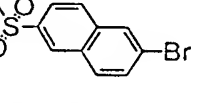
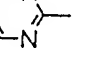
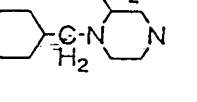
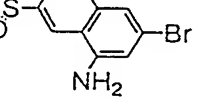
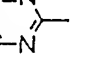
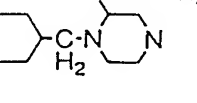
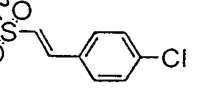
	S 1	S 2	S 3
3 8 3			
3 8 4			
3 8 5			
3 8 6			
3 8 7			
3 8 8			
3 8 9			
3 9 0			
3 9 1			
3 9 2			
3 9 3			
3 9 4			

図 34

	S 1	S 2	S 3
3 9 5			
3 9 6			
3 9 7			
3 9 8			
3 9 9			
4 0 0			
4 0 1			
4 0 2			
4 0 3			
4 0 4			
4 0 5			
4 0 6			

## 35


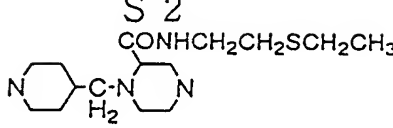
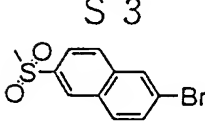

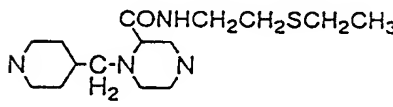
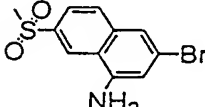
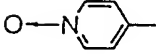
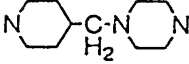
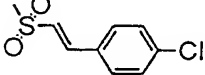
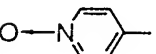
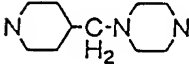
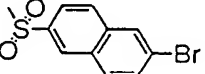
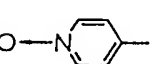
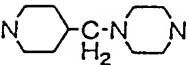
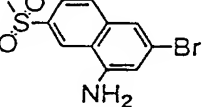
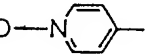
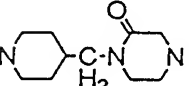
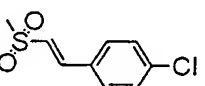
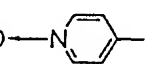
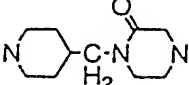
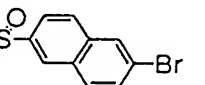

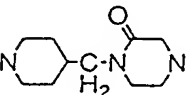
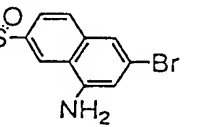

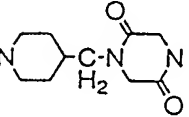
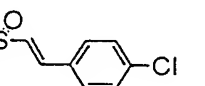

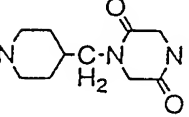
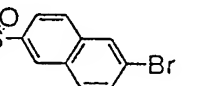
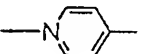
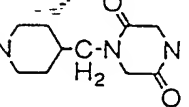
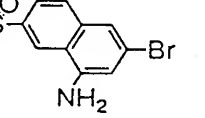
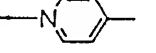
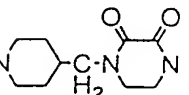
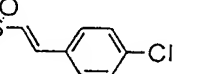
	S 1	S 2	S 3
4 0 7			
4 0 8			
4 0 9			
4 1 0			
4 1 1			
4 1 2			
4 1 3			
4 1 4			
4 1 5			
4 1 6			
4 1 7			
4 1 8			

図 36

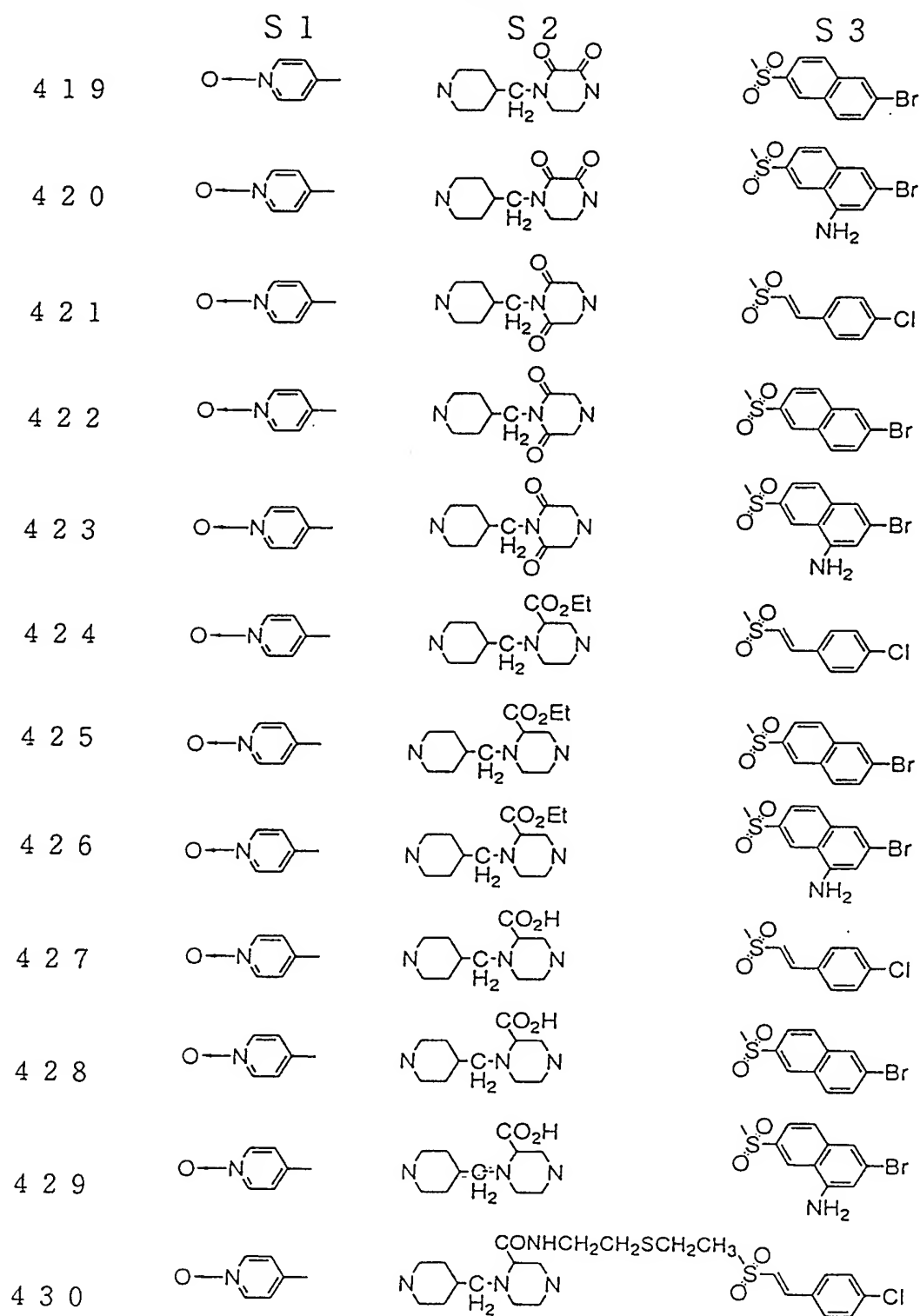
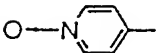
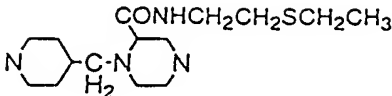
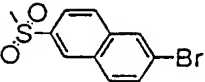
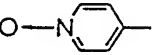
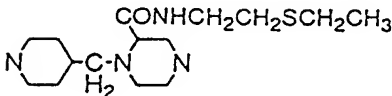
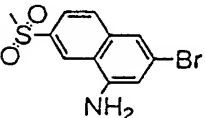
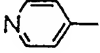
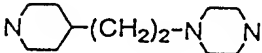
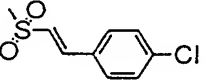
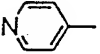
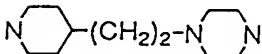
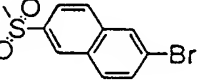
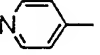
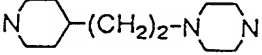
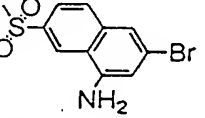
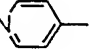
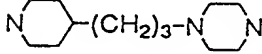
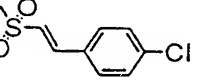
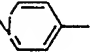
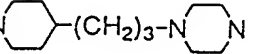
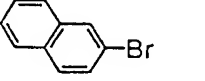
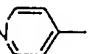
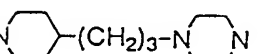
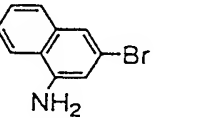
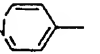
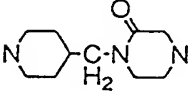
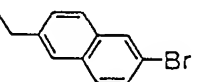
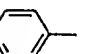
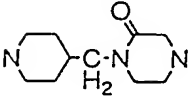
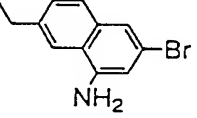
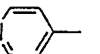
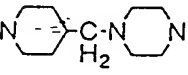
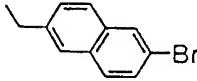
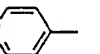
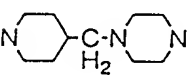
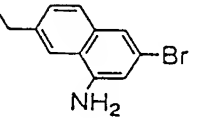

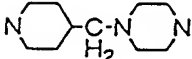
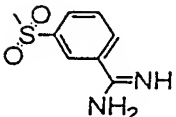

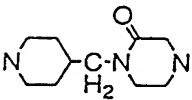
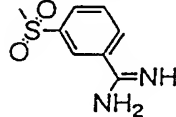

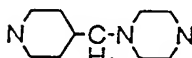
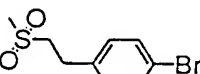

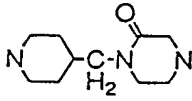
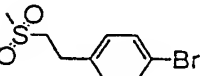

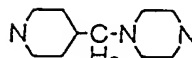
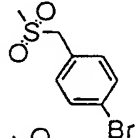

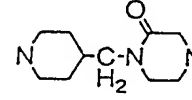
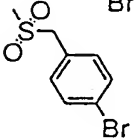
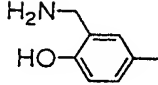
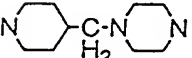
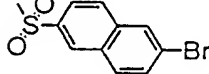
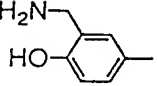
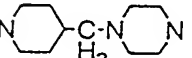
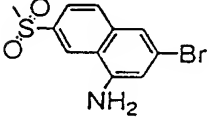
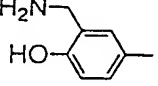
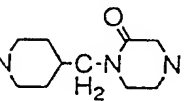
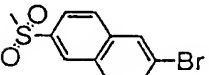
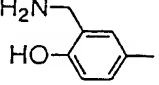
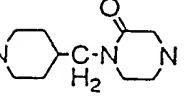
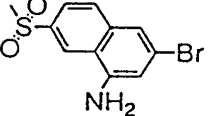
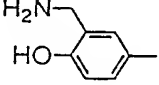
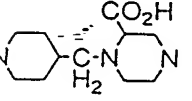
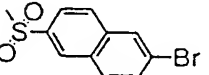
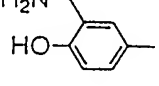
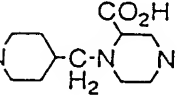
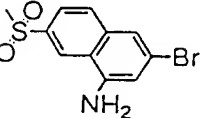


図 37

	S 1	S 2	S 3
4 3 1			
4 3 2			
4 3 3			
4 3 4			
4 3 5			
4 3 6			
4 3 7			
4 3 8			
4 3 9			
4 4 0			
4 4 1			
4 4 2			

## 図 38

	S 1	S 2	S 3
4 4 3			
4 4 4			
4 4 5			
4 4 6			
4 4 7			
4 4 8			
4 4 9			
4 5 0			
4 5 1			
4 5 2			
4 5 3			
4 5 4			

## 39

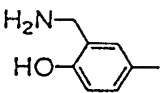
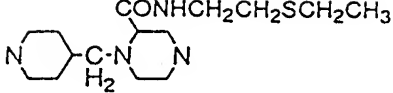
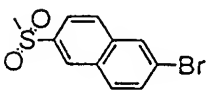
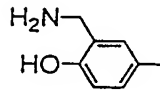
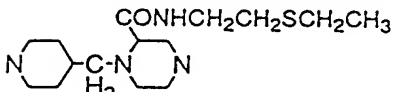
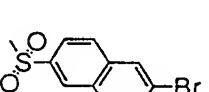
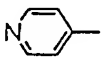
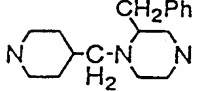
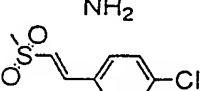
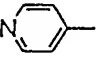
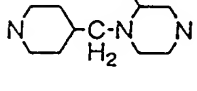
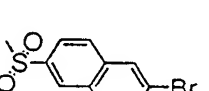
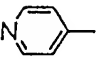
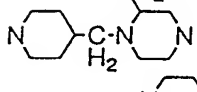
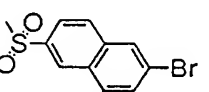
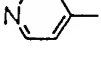
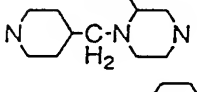
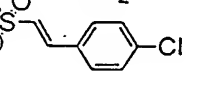
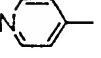
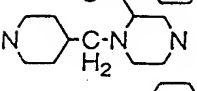
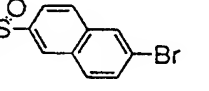
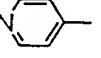
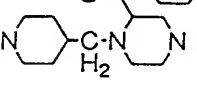
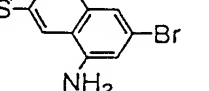
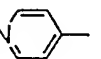
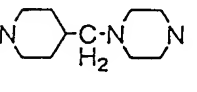
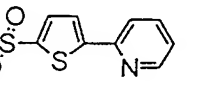
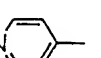
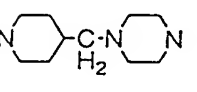
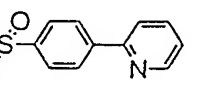
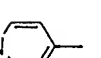
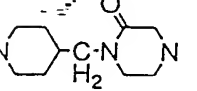
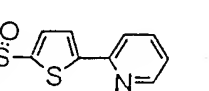
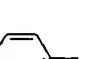
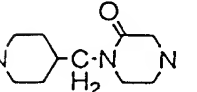
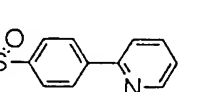
	S 1	S 2	S 3
4 5 5			
4 5 6			
4 5 7			
4 5 8			
4 5 9			
4 6 0			
4 6 1			
4 6 2			
4 6 3			
4 6 4			
4 6 5			
4 6 6			



図 40

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
1	DMSO-d <sub>6</sub> *: 8.20-8.10 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.46-7.30 (2H, m), 6.90-6.75 (2H, m), 3.65-3.55 (2H, m), 3.43-3.18 (4H, m), 2.75-2.62 (2H, m), 2.61-2.44 (4H, m), 2.44-2.31 (1H, m), 1.90-1.80 (2H, m), 1.58-1.40 (2H, m)
2	DMSO-d <sub>6</sub> *: 8.17-8.11 (2H, m), 7.81 (2H, d, J=9Hz), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.44-7.29 (2H, m), 6.83-6.77 (2H, m), 3.63-3.52 (2H, m), 3.31-3.20 (4H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.47-2.37 (4H, m), 2.17 (2H, d, J=7Hz), 1.86-1.75 (2H, m), 1.70-1.55 (1H, m), 1.25-1.05 (2H, m)
3	CDCl <sub>3</sub> *: 8.26-8.17 (2H, m), 7.47-7.37 (5H, m), 6.73-6.62 (3H, m), 3.93-3.80 (2H, m), 3.30-3.16 (4H, m), 1.12.89-2.75 (2H, m), 2.60-2.47 (4H, m), 2.24 (2H, d, J=7Hz), 1.89-1.65 (3H, m), 1.30-1.13 (2H, m)
4	CDCl <sub>3</sub> : 8.36-8.32 (1H, m), 8.20-8.11 (2H, m), 8.04-7.92 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.72-7.60 (2H, m), 6.69-6.62 (2H, m), 3.93-3.82 (2H, m), 3.16-3.04 (4H, m), 2.98-2.78 (2H, m), 2.55-2.44 (4H, m), 2.19 (2H, d, J=7Hz), 1.86-1.63 (3H, m), 1.29-1.04 (2H, m)
5	CDCl <sub>3</sub> : 8.32-8.29 (1H, m), 8.22-8.16 (2H, m), 8.01-7.86 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.58 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.73-6.65 (2H, m), 3.97-3.84 (2H, m), 3.16-2.88 (6H, m), 2.56-2.43 (4H, m), 2.19 (2H, d, J=7Hz), 1.90-1.67 (3H, m), 1.25-1.06 (2H, m)
6	CDCl <sub>3</sub> : 8.32-8.28 (1H, m), 8.23-8.18 (2H, m), 8.11 (1H, d, J=2Hz), 7.90 (1H, d, J=9Hz), 7.85 (1H, d, J=9Hz), 7.78 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.71 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.62-6.57 (2H, m), 3.88-3.74 (2H, m), 3.18-2.99 (4H, m), 2.88-2.70 (2H, m), 2.59-2.42 (4H, m), 2.18 (2H, d, J=7Hz), 1.81-1.57 (3H, m), 1.35-1.04 (2H, m)
7	CDCl <sub>3</sub> *: 8.22-8.16 (2H, m), 7.95-7.86 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.56-7.46 (2H, m), 6.75-6.68 (2H, m), 4.00-3.92 (2H, m), 3.25-3.13 (4H, m), 3.06-2.95 (2H, m), 2.60-2.50 (4H, m), 2.23 (2H, d, J=7Hz), 1.93-1.72 (3H, m), 1.28-1.10 (2H, m)
8	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.21 (1H, dd, J=5, 8Hz), 8.14-8.08 (2H, m), 8.04 (1H, s), 7.94-7.87 (1H, m), 7.51 (1H, dt, J=3, 9Hz), 6.91-6.83 (2H, m), 4.03-3.87 (2H, m), 3.14-2.97 (4H, m), 2.95-2.78 (2H, m), 2.57-2.49 (4H, m), 2.15 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.62 (3H, m), 1.12-0.93 (2H, m)
9	CDCl <sub>3</sub> *: 8.25-8.17 (2H, m), 7.90-7.80 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.48-7.42 (1H, m), 6.67-6.59 (2H, m), 3.90-3.78 (2H, m), 3.23-3.11 (4H, m), 2.85-2.74 (2H, m), 2.60-2.48 (4H, m), 2.21 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.53 (3H, m), 1.30-1.09 (2H, m)
10	CDCl <sub>3</sub> *: 8.24-8.11 (2H, m), 7.95 (1H, s), 7.49-7.36 (2H, m), 6.87-6.66 (3H, m), 4.06-3.90 (5H, m), 3.25-2.95 (6H, m), 2.61-2.40 (4H, m), 2.22 (2H, d, J=7Hz), 1.95-1.72 (3H, m), 1.33-1.07 (2H, m)

図 41

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
11	CDCl <sub>3</sub> : 8.24-8.18 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=9Hz), 7.71 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=2Hz), 7.09 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.65-6.59 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.89-3.78 (2H, m), 3.24-3.06 (4H, m), 2.85-2.72 (2H, m), 2.58-2.44 (4H, m), 2.21 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.56 (3H, m), 1.35-1.08 (2H, m)
12	CDCl <sub>3</sub> : 8.23-8.15 (2H, m), 7.90-7.76 (2H, m), 7.56-7.45 (2H, m), 6.67-6.60 (2H, m), 4.33 (2H, s), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 3.90-3.80 (2H, m), 3.32-3.20 (4H, m), 2.90-2.76 (2H, m), 2.57-2.45 (4H, m), 2.20 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.62 (3H, m), 1.30-1.10 (2H, m), 1.26 (3H, t, J=7Hz)
13	CDCl <sub>3</sub> : 8.25-8.17 (2H, m), 8.14-8.07 (1H, m), 7.93-7.86 (1H, m), 7.62-7.53 (2H, m), 6.71-6.63 (2H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.47-3.35 (4H, m), 2.94-2.80 (2H, m), 2.60-2.49 (4H, m), 2.24 (2H, d, J=7Hz), 1.91-1.67 (3H, m), 1.35-1.12 (2H, m)
14	CDCl <sub>3</sub> : 8.48-8.40 (1H, m), 8.38-8.17 (2H, m), 7.60-7.22 (3H, m), 6.74-6.64 (2H, m), 4.00-3.85 (2H, m), 3.60-3.44 (4H, m), 2.98-2.82 (2H, m), 2.75-2.61 (4H, m), 2.31 (2H, d, J=7Hz), 1.97-1.50 (3H, m), 1.40-1.16 (2H, m)
15	CDCl <sub>3</sub> : 8.25-8.14 (2H, m), 7.75-7.66 (1H, m), 7.61-7.33 (4H, m), 6.77-6.66 (2H, m), 4.00-3.88 (2H, m), 3.38-3.23 (4H, m), 3.05-2.90 (2H, m), 2.59-2.42 (4H, m), 2.22 (2H, d, J=7Hz), 1.93-1.71 (3H, m), 1.31-1.10 (2H, m)
16	CDCl <sub>3</sub> : 8.21-8.16 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=2Hz), 7.51 (1H, d, J=9Hz), 7.44 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.31 (1H, s), 6.69-6.62 (2H, m), 3.95-3.85 (2H, m), 3.35-3.25 (4H, m), 2.93-2.80 (2H, m), 2.55-2.47 (4H, m), 2.22 (2H, d, J=7Hz), 1.90-1.60 (3H, m), 1.35-1.10 (2H, m)
17	CDCl <sub>3</sub> : 8.31-8.13 (3H, m), 8.07 (1H, d, J=9Hz), 7.82 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.53 (2H, m), 3.88-3.71 (2H, m), 3.14-2.96 (4H, m), 2.92 (3H, s), 2.85-2.68 (2H, m), 2.61-2.39 (4H, m), 2.19 (2H, d, J=7Hz), 1.90-1.55 (3H, m), 1.31-1.03 (2H, m)
18	CDCl <sub>3</sub> : 8.25-8.18 (2H, m), 7.83 (2H, d, J=9Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 7.66-7.58 (2H, m), 7.56-7.40 (3H, m), 6.65-6.57 (2H, m), 3.88-3.76 (2H, m), 3.16-3.02 (4H, m), 2.86-2.71 (2H, m), 2.60-2.47 (4H, m), 2.21 (2H, d, J=7Hz), 1.85-1.59 (3H, m), 1.30-1.08 (2H, m)
19	CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD: 8.64-8.55 (1H, m), 8.36-7.97 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=8Hz), 6.85-6.59 (2H, m), 4.03-3.86 (2H, m), 3.38-3.13 (4H, m), 3.07-2.87 (2H, m), 2.58-2.06 (6H, m), 1.94-1.68 (3H, m), 1.37-1.07 (2H, m)

図 42

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
20	CDCl <sub>3</sub> : 8.25-8.18 (2H, m), 7.87-7.85 (1H, m), 7.55-7.44 (2H, m), 6.70-6.65 (2H, m), 3.98-3.86 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.25-3.16 (4H, m), 3.03-2.90 (2H, m), 2.50-2.41 (4H, m), 2.20-2.15 (2H, m), 2.05-1.80 (3H, m), 1.30-1.10 (2H, m)
21	CDCl <sub>3</sub> : 8.31 (1H, s), 8.20-8.10 (2H, m), 8.03 (1H, d, J=9Hz), 7.95-7.82 (2H, m), 7.78-7.70 (1H, m), 7.68-7.58 (1H, m), 6.62-6.57 (2H, m), 3.89-3.78 (2H, m), 3.15-2.98 (4H, m), 2.88-2.73 (2H, m), 2.56-2.44 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.18 (2H, d, J=7Hz), 1.80-1.60 (3H, m), 1.28-1.05 (2H, m)
22	CDCl <sub>3</sub> *: 8.28-8.13 (3H, m), 7.96 (1H, d, J=9Hz), 7.73-7.64 (1H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 6.96-6.90 (1H, m), 6.63-6.54 (2H, m), 4.40-4.10 (1H, m), 3.90-3.74 (2H, m), 3.16-2.97 (4H, m), 2.83-2.68 (2H, m), 2.58-2.40 (4H, m), 2.17 (2H, d, J=7Hz), 1.80-1.60 (3H, m), 1.22-1.02 (2H, m)
23	CDCl <sub>3</sub> : 8.28-8.20 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=16Hz), 7.48-7.38 (4H, m), 6.69-6.58 (3H, m), 3.89 (2H, s), 3.94-3.78 (2H, m), 3.57-3.44 (4H, m), 3.32 (2H, d, J=7Hz), 2.88-2.72 (2H, m), 2.05-1.87 (1H, m), 1.83-1.64 (2H, m), 1.40-1.22 (2H, m)
24	CDCl <sub>3</sub> *: 8.37-8.34 (1H, m), 8.26-8.19 (2H, m), 8.16-8.11 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=9Hz), 7.88 (1H, d, J=9Hz), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.75 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.66-6.59 (2H, m), 3.89-3.77 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.49-3.38 (4H, m), 3.25 (2H, d, J=7Hz), 2.84-2.72 (2H, m), 1.99-1.83 (1H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.35-1.17 (2H, m)
25	CDCl <sub>3</sub> : 8.29 (1H, s), 8.20-8.11 (2H, m), 7.91-7.83 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.55 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.57-6.50 (2H, m), 3.78-3.68 (4H, m), 3.40-3.30 (4H, m), 3.17 (2H, d, J=8Hz), 2.74-2.60 (2H, m), 1.90-1.70 (1H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.28-1.07 (2H, m)
26	CDCl <sub>3</sub> *: 8.41-7.93 (6H, m), 7.86-7.64 (3H, m), 6.75-6.52 (2H, m), 3.88-3.77 (4H, m), 3.48-3.38 (4H, m), 3.24 (2H, d, J=8Hz), 2.85-2.71 (2H, m), 1.99-1.84 (1H, m), 1.68-1.58 (2H, m), 1.34-1.17 (2H, m)
27	CDCl <sub>3</sub> *: 8.35-8.32 (1H, m), 8.26-8.19 (2H, m), 7.94-7.88 (2H, m), 7.77-7.70 (2H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 6.65-6.58 (2H, m), 3.86-3.76 (4H, m), 3.48-3.37 (4H, m), 3.27-3.21 (2H, m), 2.83-2.70 (2H, m), 2.59 (3H, s), 1.97-1.81 (1H, m), 1.66-1.56 (2H, m), 1.29-1.16 (2H, m)
28	CDCl <sub>3</sub> *: 8.45-8.43 (1H, m), 8.37-8.34 (1H, m), 8.26-8.21 (2H, m), 8.14-8.09 (2H, m), 7.94-7.88 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 6.65-6.60 (2H, m), 3.92-3.79 (4H, m), 3.54-3.40 (4H, m), 3.30-3.24 (2H, m), 2.88-2.75 (2H, m), 2.00-1.50 (3H, m), 1.37-1.16 (2H, m)

図 43

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
29	CDC13*: 8.30-8.24 (1H, m), 8.13-8.05 (2H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.84-7.78 (1H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.32-7.20 (2H, m), 6.70-6.61 (2H, m), 3.93-3.74 (4H, m), 3.49-3.36 (4H, m), 3.28-3.19 (2H, m), 2.85-2.61 (2H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.35-1.10 (2H, m)
30	CDC13*: 8.26-8.16 (3H, m), 7.98-7.92 (1H, m), 7.86-7.66 (4H, m), 6.69-6.64 (2H, m), 3.97-3.83 (4H, m), 3.67-3.58 (2H, m), 3.55-3.44 (2H, m), 3.34-3.26 (2H, m), 2.94-2.80 (2H, m), 2.08-1.88 (1H, m), 1.76-1.64 (2H, m), 1.38-1.19 (2H, m)
31	CDC13*: 8.31 (1H, s), 8.26-8.15 (2H, m), 7.98-7.88 (3H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 6.63-6.56 (2H, m), 4.25-4.10 (2H, m), 3.85-3.76 (2H, m), 3.63-3.52 (1H, m), 3.37-3.18 (3H, m), 3.07-2.99 (1H, m), 2.94-2.84 (1H, m), 2.82-2.70 (2H, m), 2.62-2.46 (2H, m), 2.37-2.27 (1H, m), 1.80-1.54 (3H, m), 1.34-1.23 (3H, m), 1.20-1.03 (2H, m)
32	CDC13: 8.31 (1H, s), 8.20-8.16 (2H, m), 7.97-7.88 (3H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.62-7.55 (1H, m), 6.68-6.62 (2H, m), 3.95-3.79 (3H, m), 3.66-3.55 (1H, m), 3.36-3.30 (2H, m), 3.06-2.78 (5H, m), 2.65-2.40 (3H, m), 2.25-2.14 (1H, m), 1.89-1.70 (3H, m), 1.30-1.10 (2H, m)
33	DMSO-d <sub>6</sub> : 8.51 (1H, s), 8.34-8.02 (5H, m), 7.87-7.68 (2H, m), 6.82-6.68 (2H, m), 3.95-3.74 (2H, m), 3.57-2.20 (11H, m), 1.78-1.52 (3H, m), 1.07-0.82 (2H, m)
34	CDC13*: 8.37-8.27 (1H, m), 8.26-8.15 (2H, m), 8.00-7.92 (3H, m), 7.81-7.71 (1H, m), 7.64-7.53 (1H, m), 6.66-6.53 (2H, m), 4.26-4.10 (2H, m), 3.90-3.34 (5H, m), 3.33-1.94 (10H, m), 1.90-1.57 (3H, m), 1.35-0.94 (5H, m)
35	CDC13: 8.32 (1H, s), 8.28-8.17 (2H, m), 8.00-7.89 (3H, m), 7.85-7.75 (1H, m), 7.67-7.57 (1H, m), 6.65-6.56 (2H, m), 6.33-6.25 (1H, m), 5.39-5.32 (1H, m), 3.91-3.75 (2H, m), 3.75-3.65 (1H, m), 3.65-3.52 (1H, m), 3.14-2.99 (2H, m), 2.87-2.62 (4H, m), 2.46-2.31 (2H, m), 2.29-2.16 (1H, m), 1.91-1.53 (3H, m), 1.32-1.04 (2H, m)
36	CDC13*: 8.34-8.29 (1H, m), 8.24-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.63-7.56 (1H, m), 6.73-6.66 (1H, m), 6.64-6.34 (2H, m), 3.94-3.79 (2H, m), 3.77-3.69 (1H, m), 3.66-3.56 (1H, m), 3.51-3.31 (2H, m), 3.14-2.98 (2H, m), 2.88-2.55 (6H, m), 2.47-2.29 (4H, m), 2.22-2.13 (1H, m), 1.92-1.61 (3H, m), 1.40-1.09 (5H, m)
37	CDC13*: 8.38-8.14 (3H, m), 8.00-7.84 (3H, m), 7.81-7.69 (1H, m), 7.64-7.54 (1H, m), 6.66-6.51 (2H, m), 3.89-3.24 (2H, m), 3.38-2.92 (6H, m), 2.84-2.67 (2H, m), 2.50-2.11 (3H, m), 2.18 (3H, s), 1.89-1.56 (3H, m), 1.36-1.00 (2H, m)

図 44

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
38	CDCl <sub>3</sub> : 8.29 (1H, s), 8.31-8.03 (2H, m), 8.03-7.82 (3H, m), 7.82-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.74-6.50 (2H, m), 3.95-3.75 (2H, m), 3.65 (2H, d, J=11Hz), 3.60-3.43 (1H, m), 3.28-2.40 (6H, m), 3.15 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.26 (1H, dd, J=9, 12Hz), 2.12-1.97 (1H, m), 1.87 (1H, d, J=13Hz), 1.80-1.55 (2H, m), 1.35-1.02 (2H, m)
39	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)
40	CD <sub>3</sub> OD*: 8.47 (1H, s), 8.16-7.99 (5H, m), 7.90-7.83 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.02 (2H, d, J=8Hz), 4.18-3.91 (5H, m), 3.81 (1H, dd, J=8, 14Hz), 3.58 (1H, d, J=16Hz), 3.30-3.20 (1H, m), 3.12-2.93 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.08-1.92 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.62-1.52 (1H, m), 1.31-1.04 (2H, m)
41	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=7Hz), 8.00-7.90 (3H, m), 7.84-7.76 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.58 (2H, d, J=7Hz), 4.28-4.12 (2H, m), 3.95-3.72 (5H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 2.84-2.63 (4H, m), 2.05-1.46 (3H, m), 1.34-1.13 (2H, m)
42	CDCl <sub>3</sub> *: 8.36 (1H, s), 8.26-8.19 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.62-6.55 (2H, m), 4.17 (1H, d, J=17Hz), 4.05 (1H, d, J=12Hz), 3.94-3.70 (3H, m), 3.70-3.43 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.88-2.66 (4H, m), 2.08-1.90 (1H, m), 1.71-1.54 (2H, m), 1.38-1.07 (2H, m)
43	CDCl <sub>3</sub> : 8.37 (1H, s), 8.23-8.19 (2H, m), 7.98-7.93 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.62 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.60-6.56 (2H, m), 4.40-4.33 (1H, m), 4.25-4.11 (2H, m), 4.04 (1H, d, J=12Hz), 3.95-3.74 (3H, m), 3.61-3.50 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.88-2.67 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.03-1.86 (1H, m), 1.70-1.55 (2H, m), 1.38-1.16 (2H, m)
44	CDCl <sub>3</sub> *: 8.27-8.19 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=15Hz), 7.47-7.38 (4H, m), 6.67-6.60 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=15Hz), 4.28-4.07 (5H, m), 4.00-3.82 (3H, m), 3.73 (1H, d, J=17Hz), 3.32 (1H, dd, J=4, 13Hz), 2.89-2.75 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J=8, 14Hz), 2.00-1.63 (3H, m), 1.40-1.20 (2H, m), 1.30 (3H, t, J=7Hz)
45	CD <sub>3</sub> OD*: 8.08-8.02 (2H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.52-7.37 (4H, m), 7.17-7.00 (3H, m), 4.29-4.10 (2H, m), 4.09-3.75 (4H, m), 3.62-3.02 (4H, m), 2.90-2.73 (1H, m), 2.21-2.05 (1H, m), 1.95-1.73 (2H, m), 1.43-1.12 (2H, m)

図 45

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
46	CDCl <sub>3</sub> +CD <sub>3</sub> OD: 8.48-8.44 (1H, m), 8.14-8.00 (5H, m), 7.85 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.65 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.72 (2H, d, J=6Hz), 4.19 (1H, t, J=3Hz), 4.13-4.04 (2H, m), 3.96-3.80 (3H, m), 3.55 (1H, d, J=17Hz), 3.24 (1H, dd, J=4, 12Hz), 2.86-2.69 (2H, m), 2.62 (1H, dd, J=7, 14Hz), 1.98-1.80 (1H, m), 1.75-1.50 (2H, m), 1.35-1.10 (2H, m)
47	CDCl <sub>3</sub> : 8.37-8.35 (1H, m), 8.17 (2H, d, J=6Hz), 7.98-7.92 (3H, m), 7.83-7.77 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 7.46 (0.7H, d, J=8Hz), 6.84 (0.3H, d, J=7Hz), 6.59 (2H, d, J=6Hz), 4.96-4.87 (0.3H, m), 4.18-4.00 (1.7H, m), 3.95-3.48 (5H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 2.90-2.64 (3H, m), 2.15-1.95 (1H, m), 1.70-1.45 (2H, m), 1.35-1.10 (2H, m)
48	CDCl <sub>3</sub> *: 8.37-8.33 (1H, m), 8.22 (2H, d, J=6Hz), 7.97-7.90 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.60 (2H, d, J=7Hz), 4.37 (1H, t, J=3Hz), 4.09 (1H, d, J=17Hz), 3.97-3.63 (8H, m), 3.63 (1H, d, J=17Hz), 3.58-3.48 (4H, m), 3.28 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.83-2.70 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J=8, 14Hz), 1.95-1.60 (3H, m), 1.35-1.15 (2H, m)
49	CDCl <sub>3</sub> *: 8.37-8.34 (1H, m), 8.21 (2H, d, J=7Hz), 7.97-7.89 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.61 (2H, d, J=7Hz), 4.47 (1H, t, J=4Hz), 3.97 (1H, d, J=17Hz), 3.90-3.73 (4H, m), 3.76 (1H, d, J=17Hz), 3.43 (1H, dd, J=4, 13Hz), 3.11 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.86-2.72 (2H, m), 2.42 (1H, dd, J=8, 14Hz), 1.97-1.79 (1H, m), 1.79-1.58 (2H, m), 1.30-1.12 (2H, m)
50	CDCl <sub>3</sub> *: 8.48-8.43 (1H, m), 8.23-8.12 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.82-7.74 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 6.64-6.54 (2H, m), 4.16-4.08 (1H, m), 3.98-3.67 (6H, m), 3.82 (3H, s), 3.50-3.38 (1H, m), 2.70-2.50 (4H, m), 1.85-1.70 (1H, m), 1.65-1.50 (2H, m), 1.25-1.05 (2H, m)
51	CDCl <sub>3</sub> *: 8.37-8.32 (1H, m), 8.25-8.17 (2H, m), 7.97-7.90 (3H, m), 7.78-7.73 (1H, m), 7.64-7.58 (1H, m), 6.63-6.57 (2H, m), 4.45-4.40 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=16Hz), 3.95-3.60 (10H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 2.85-2.73 (2H, m), 2.50-2.30 (1H, m), 2.10-1.50 (5H, m), 1.40-1.20 (4H, m)
52	CDCl <sub>3</sub> *: 8.36 (1H, d, J=1Hz), 8.22-8.19 (2H, m), 7.97-7.94 (3H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.59-6.57 (2H, m), 4.25-4.16 (2H, m), 3.89-3.76 (3H, m), 3.36 (1H, d, J=17Hz), 3.30-3.22 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=10, 13Hz), 2.96 (1H, dd, J=4, 13Hz), 2.79-2.68 (3H, m), 2.63 (1H, dd, J=8, 14Hz), 2.05-1.87 (1H, m), 1.73-1.57 (2H, m), 1.35-1.14 (2H, m)

図 46

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
53	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, d, J=2Hz), 8.21 (2H, dd, J=2, 5Hz), 7.97-7.93 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 6.58 (2H, dd, J=2, 5Hz), 4.26 (1H, d, J=10Hz), 4.21 (1H, d, J=15Hz), 3.94-3.64 (7H, m), 3.35-3.24 (2H, m), 2.91-2.52 (9H, m), 2.46-2.36 (1H, m), 2.12-1.87 (1H, m), 1.68-1.57 (2H, m), 1.37-1.14 (2H, m)
54	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, s), 8.21 (2H, d, J=6Hz), 7.96-7.93 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.63-7.59 (1H, m), 6.58 (2H, d, J=6Hz), 4.23-4.18 (2H, m), 3.89-3.76 (3H, m), 3.29 (1H, d, J=17Hz), 3.30-3.21 (1H, m), 2.87-2.55 (5H, m), 2.38-2.24 (1H, m), 2.31 (6H, s), 2.04-1.87 (1H, m), 1.72-1.57 (2H, m), 1.34-1.16 (2H, m)
55	CDCl <sub>3</sub> : 8.37-8.33 (1H, m), 8.20 (2H, d, J=6Hz), 8.01-7.92 (3H, m), 7.83-7.75 (1H, m), 7.67-7.59 (1H, m), 6.57 (2H, d, J=6Hz), 6.29-6.20 (1H, m), 4.28 (1H, d, J=17Hz), 3.98 (1H, d, J=13Hz), 3.93-3.62 (5H, m), 3.48-3.14 (2H, m), 2.92 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.82-2.64 (3H, m), 2.06 (3H, s), 2.03-1.87 (1H, m), 1.75-1.54 (2H, m), 1.40-1.17 (2H, m)
56	CDCl <sub>3</sub> : 8.37 (1H, s), 8.22-8.16 (2H, m), 8.02-7.90 (3H, m), 7.82-7.24 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.62-6.52 (2H, m), 5.60-5.40 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=17Hz), 4.17 (1H, d, J=13Hz), 3.97-3.74 (3H, m), 3.68-3.59 (1H, m), 3.46-3.31 (3H, m), 3.05 (3H, s), 2.81-2.62 (4H, m), 2.01-1.85 (1H, m), 1.74-1.50 (2H, m), 1.38-1.16 (2H, m)
57	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.99-7.92 (3H, m), 7.86-7.78 (1H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 6.62-6.56 (2H, m), 4.25-4.08 (2H, m), 3.93-3.62 (4H, m), 3.36-3.22 (2H, m), 2.90-2.54 (7H, m), 2.44-2.20 (3H, m), 2.10-1.10 (9H, m)
58	CDCl <sub>3</sub> : 8.39 (1H, s), 8.23-8.12 (2H, m), 8.06-7.94 (3H, m), 7.80-7.64 (3H, m), 6.65-6.57 (2H, m), 4.25-4.12 (2H, m), 3.95-3.75 (5H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.84-2.68 (4H, m), 2.05-1.89 (1H, m), 1.69-1.57 (2H, m), 1.36-1.13 (2H, m)
59	CDCl <sub>3</sub> : 8.40 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 8.08-7.43 (3H, m), 7.33-7.14 (3H, m), 6.62-6.55 (2H, m), 4.42-4.33 (1H, m), 4.24-4.00 (3H, m), 3.94-3.76 (3H, m), 3.58-3.50 (1H, m), 3.38 (1H, d, J=17Hz), 2.83-2.67 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.01-1.87 (1H, m), 1.68-1.53 (2H, m), 1.35-1.18 (2H, m)
60	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)

図 47

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
61	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, s), 8.25-8.18 (2H, m), 7.98-7.90 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.38-4.04 (5H, m), 3.96-3.75 (3H, m), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.07-2.96 (1H, m), 2.88-2.68 (2H, m), 2.66-2.55 (1H, m), 1.93-1.75 (1H, m), 1.73-1.55 (2H, m), 1.32 (3H, t, J=7Hz), 1.32-1.14 (2H, m)
62	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, s), 8.24-8.17 (2H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.60-6.54 (2H, m), 4.17 (1H, d, J=16Hz), 4.06 (1H, d, J=12Hz), 3.92-3.75 (3H, m), 3.65-3.33 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.80-2.65 (4H, m), 2.03-1.85 (1H, m), 1.66-1.53 (2H, m), 1.35-1.13 (2H, m)
63	CDCl <sub>3</sub> : 8.36 (1H, s), 8.24-8.17 (2H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.61 (1H, dd, J=2, 9Hz), 6.60-6.54 (2H, m), 4.17 (1H, d, J=16Hz), 4.06 (1H, d, J=12Hz), 3.92-3.75 (3H, m), 3.65-3.33 (4H, m), 3.39 (3H, s), 2.80-2.65 (4H, m), 2.03-1.85 (1H, m), 1.66-1.53 (2H, m), 1.35-1.13 (2H, m)
64	DMSO-d <sub>6</sub> *: 13.31 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.35-8.26 (2H, m), 8.24-8.11 (3H, m), 7.92-7.84 (1H, m), 7.79-7.72 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=7Hz), 4.30 (1H, s), 4.21-4.02 (3H, m), 3.87 (1H, d, J=16Hz), 3.76-3.66 (1H, m), 3.36 (1H, d, J=16Hz), 3.13-2.91 (3H, m), 2.66-2.54 (1H, m), 2.04-1.83 (1H, m), 1.76-1.52 (2H, m), 1.29-0.91 (2H, m)
65	CDCl <sub>3</sub> *: 8.35 (1H, s), 8.26-8.19 (2H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.61-6.56 (2H, m), 4.35-4.27 (1H, m), 4.24-4.05 (4H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=17Hz), 3.02 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.79-2.68 (2H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.93-1.54 (5H, m), 1.33-1.17 (2H, m), 0.97 (3H, t, J=7Hz)
66	CDCl <sub>3</sub> *: 8.35 (1H, s), 8.26-8.19 (2H, m), 7.98-7.91 (3H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.61-6.56 (2H, m), 4.35-4.27 (1H, m), 4.24-4.05 (4H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=17Hz), 3.02 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.79-2.68 (2H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.93-1.54 (5H, m), 1.33-1.17 (2H, m), 0.97 (3H, t, J=7Hz)
67	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, d, J=1Hz), 8.22 (2H, dd, J=1, 5Hz), 8.00-7.89 (3H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.58 (2H, dd, J=1, 5Hz), 5.20-5.08 (1H, m), 4.37- (1H, m), 4.20 (1H, d, J=17Hz), 4.03 (1H, t, J=3Hz), 3.98-3.74 (3H, m), 3.41 (1H, d, J=17Hz), 3.02-2.92 (1H, m), 2.80-2.66 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J=8, 14Hz), 1.92-1.53 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7Hz), 1.32 (3H, d, J=6Hz), 1.37-1.17 (2H, m)



図 48

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
68	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, d, J=1Hz), 8.22 (2H, dd, J=1, 5Hz), 8.00-7.89 (3H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.58 (2H, dd, J=1, 5Hz), 5.20-5.08 (1H, m), 4.37-4.26 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=17Hz), 4.03 (1H, t, J=3Hz), 3.98-3.74 (3H, m), 3.41 (1H, d, J=17Hz), 3.02-2.92 (1H, m), 2.80-2.66 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J=8, 14Hz), 1.92-1.53 (3H, m), 1.34 (3H, d, J=7Hz), 1.32 (3H, d, J=6Hz), 1.37-1.17 (2H, m)
69	CDCl <sub>3</sub> : 8.34 (1H, s), 8.25-8.17 (2H, m), 7.98-7.89 (3H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.64-7.58 (1H, m), 6.62-6.54 (2H, m), 4.36-4.27 (1H, m), 4.24-4.15 (1H, m), 3.99-3.74 (4H, m), 3.37 (1H, d, J=17Hz), 2.91 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.80-2.57 (3H, m), 1.88-1.48 (3H, m), 1.56 (9H, s), 1.33-1.13 (2H, m)
70	CDCl <sub>3</sub> *: 8.35 (1H, d, J=2Hz), 8.46-8.18 (2H, m), 7.98-7.92 (3H, m), 7.79 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.64-7.58 (1H, m), 6.62-6.68 (2H, m), 3.89-3.80 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.17 (2H, d, J=7Hz), 3.12 (2H, s), 2.80-2.67 (2H, m), 2.07-1.87 (1H, m), 1.71-1.62 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.36-1.18 (2H, m)
71	CDCl <sub>3</sub> *: 8.24 (2H, d, J=6Hz), 7.53-7.38 (5H, m), 6.70-6.57 (3H, m), 4.11 (1H, d, J=17Hz), 4.03-3.80 (4H, m), 3.70-3.46 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.11-3.03 (1H, m), 2.88-2.68 (3H, m), 2.12-1.90 (1H, m), 1.77-1.63 (2H, m), 1.43-1.16 (2H, m)
72	DMSO-d <sub>6</sub> *: 8.22-8.14 (2H, m), 7.83 (2H, d, J=8Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 7.47-7.33 (2H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 4.24-4.12 (2H, m), 3.55-3.25 (4H, m), 3.21-3.04 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.30-2.18 (2H, m), 2.10-1.78 (3H, m), 1.18-1.00 (2H, m)
73	DMSO-d <sub>6</sub> *: 8.22-8.13 (2H, m), 7.84-7.77 (2H, m), 7.57-7.38 (4H, m), 7.16-7.08 (2H, m), 4.18-4.06 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.55-3.27 (2H, m), 3.25-2.99 (4H, m), 2.56-2.43 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.01-1.95 (1H, m), 1.72-1.61 (2H, m), 1.19-1.03 (2H, m)
74	DMSO-d <sub>6</sub> *: 8.63-8.60 (1H, m), 8.33-8.27 (2H, m), 8.22-8.15 (3H, m), 7.90 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.76 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 4.14-4.03 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.46-3.28 (4H, m), 3.14 (2H, d, J=7Hz), 3.07-2.92 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.00-1.83 (1H, m), 1.60-1.48 (2H, m), 1.12-0.94 (2H, m)
75	CD <sub>3</sub> OD*: 8.50-8.45 (1H, m), 8.16-8.00 (5H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.44-4.06 (7H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=17Hz), 3.17-3.02 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.69 (3H, s), 2.08-1.93 (1H, m), 1.88-1.78 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.34-1.22 (2H, m)

図 49

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
76	DMSO-d <sub>6</sub> *: 13.16 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.34-8.26 (2H, m), 8.23-8.11 (3H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=7Hz), 4.30 (1H, s), 4.22-4.03 (3H, m), 3.87 (1H, d, J=16Hz), 3.77-3.66 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=16Hz), 3.12-2.92 (3H, m), 2.68-2.56 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.03-1.86 (1H, m), 1.77-1.54 (2H, m), 1.29-0.92 (2H, m)
77	CD <sub>3</sub> OD*: 8.43-8.37 (1H, m), 8.07-7.91 (5H, m), 7.82-7.76 (1H, m), 7.60-7.53 (1H, m), 6.98 (2H, d, J=8Hz), 4.14-3.98 (2H, m), 3.98-3.86 (2H, m), 3.79-3.59 (3H, m), 3.47-3.32 (3H, m), 3.08-2.75 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.09-1.94 (1H, m), 1.73-1.52 (2H, m), 1.23-1.14 (2H, m)
78	CD <sub>3</sub> OD: 8.51-8.47 (1H, m), 8.17-8.00 (5H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.25-3.92 (4H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.68-3.41 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.18-2.84 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.20-2.01 (1H, m), 1.85-1.62 (2H, m), 1.37-1.10 (2H, m)
80	CD <sub>3</sub> OD*: 7.97-7.93 (2H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 7.45-7.32 (3H, m), 7.06-6.95 (3H, m), 4.38-4.32 (1H, m), 4.28-4.02 (4H, m), 3.96-3.88 (1H, m), 3.79-3.60 (2H, m), 3.34-3.17 (2H, m), 3.14-3.00 (2H, m), 2.81-2.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.06-1.90 (1H, m), 1.86-1.64 (2H, m), 1.31-1.13 (5H, m)
81	CD <sub>3</sub> OD*: 8.10-8.02 (2H, m), 7.69-7.61 (1H, m), 7.49-7.35 (4H, m), 7.16-7.04 (3H, m), 4.44-4.36 (1H, m), 4.31-4.14 (2H, m), 4.06-3.45 (4H, m), 3.44-3.09 (3H, m), 2.92-2.77 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.23-2.03 (1H, m), 1.98-1.74 (2H, m), 1.44-1.20 (2H, m)
83	CD <sub>3</sub> OD: 8.55-8.49 (1H, m), 8.19-8.00 (5H, m), 7.90 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.67 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 4.26-4.06 (4H, m), 3.96-3.84 (2H, m), 3.52-2.64 (7H, m), 2.72 (6H, s), 2.24-2.06 (1H, m), 1.88-1.62 (2H, m), 1.46-1.12 (2H, m)
89	CD <sub>3</sub> OD*: 8.50-8.45 (1H, m), 8.16-8.00 (5H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.44-4.06 (7H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=17Hz), 3.17-3.02 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.69 (3H, s), 2.08-1.93 (1H, m), 1.88-1.78 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.34-1.22 (2H, m)
90	CD <sub>3</sub> OD*: 8.50-8.45 (1H, m), 8.16-8.00 (5H, m), 7.87-7.81 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.44-4.06 (7H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=17Hz), 3.17-3.02 (3H, m), 2.79 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.69 (3H, s), 2.08-1.93 (1H, m), 1.88-1.78 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.29 (3H, t, J=7Hz), 1.34-1.22 (2H, m)

図 50

実施例 番号	NMR (ppm) (* : 300MHz、無印 : 270MHz)
91	CD <sub>3</sub> OD: 8.51-8.47 (1H, m), 8.17-8.00 (5H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.25-3.92 (4H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.68-3.41 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.18-2.84 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.20-2.01 (1H, m), 1.85-1.62 (2H, m), 1.37-1.10 (2H, m)
92	CD <sub>3</sub> OD: 8.51-8.47 (1H, m), 8.17-8.00 (5H, m), 7.91-7.84 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 4.25-3.92 (4H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.68-3.41 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.18-2.84 (4H, m), 2.69 (3H, s), 2.20-2.01 (1H, m), 1.85-1.62 (2H, m), 1.37-1.10 (2H, m)
93	DMSO-d <sub>6</sub> *: 13.16 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.34-8.26 (2H, m), 8.23-8.11 (3H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.12 (2H, d, J=7Hz), 4.30 (1H, s), 4.22-4.03 (3H, m), 3.87 (1H, d, J=16Hz), 3.77-3.66 (1H, m), 3.37 (1H, d, J=16Hz), 3.12-2.92 (3H, m), 2.68-2.56 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.03-1.86 (1H, m), 1.77-1.54 (2H, m), 1.29-0.92 (2H, m)
94	CD <sub>3</sub> OD*: 8.48 (1H, s), 8.17-7.99 (5H, m), 7.88-7.82 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.06 (2H, d, J=8Hz), 4.45-4.39 (1H, m), 4.30 (1H, d, J=13Hz), 4.23-4.05 (5H, m), 3.80 (1H, dd, J=8, 14Hz), 3.46 (1H, d, J=17Hz), 3.16-3.00 (3H, m), 2.82-2.72 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.08-1.92 (1H, m), 1.88-1.77 (1H, m), 1.69-1.61 (3H, m), 1.34-1.11 (2H, m), 0.97 (3H, t, J=7Hz)
95	CD <sub>3</sub> OD*: 8.48 (1H, s), 8.17-8.00 (5H, m), 7.85 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.66 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7.03 (2H, d, J=8Hz), 5.16-5.01 (1H, m), 4.37 (1H, t, J=3Hz), 4.31 (1H, d, J=13Hz), 4.22-4.05 (3H, m), 3.86-3.73 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=17Hz), 3.12-2.97 (3H, m), 2.82-2.71 (1H, m), 2.69 (3H, s), 2.07-1.90 (1H, m), 1.87-1.76 (1H, m), 1.72-1.61 (1H, m), 1.35-1.09 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6Hz), 1.31 (3H, d, J=6Hz)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/06002

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07D211/26, 401/04, 401/06, 401/14, A61K31/495, 31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07D211/26, 401/04, 401/06, 401/14, A61K31/495, 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 93/10091, A1 (GLAXO GROUP Ltd.), 27 May, 1993 (27. 05. 93), Chuukantai 33	1-3, 10
A	& EP, 542363, A & EP, 612313, A & JP, 7-501063, A	4-9, 11-16
X	WO, 88/8424, A1 (THE UPJOHN Co.), 3 November, 1988 (03. 11. 88), Example 24	1-3
A	& EP, 293078, A & EP, 358676, A & EP, 487510, A & JP, 2-503198, A & US, 5120843, A	4-16
A	JP, 63-23874, A (Adir et Co.), 1 February, 1988 (01. 02. 88) & FR, 2601364, A & US, 4820707, A & EP, 262993, A	1-16
EX	WO, 99/6395, A1 (ZENECA LTD.), 11 February, 1999 (11. 02. 99) (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
1 April, 1999 (01. 04. 99)Date of mailing of the international search report  
13 April, 1999 (13. 04. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D211/26, 401/04, 401/06, 401/14, A61K31/495, 31/505			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>8</sup> C07D211/26, 401/04, 401/06, 401/14, A61K31/495, 31/505			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X A	WO, 93/10091, A1 (GLAXO GROUP Ltd.), 27. 5月. 1993 (27. 05. 93), 中間体 33 & EP, 542363, A & EP, 612313, A & JP, 7-501063, A	1~3, 10 4~9, 11~16	
X A	WO, 88/8424, A1 (THE UPJOHN Co.), 3. 11月. 1988 (03. 11. 88), 実施例24 & EP, 293078, A & EP, 358676, A & EP, 487510, A & JP, 2-503198, A & US, 5120843, A	1~3 4~16	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 01. 04. 99		国際調査報告の発送日 13.04.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 星 野 紹 英 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3454	

## C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 63-23874, A (アディール エ コンパニー), 1. 2月. 1988 (01. 02. 88) & FR, 2601364, A & US, 4820707, A & EP, 262993, A	1~16
EX	WO, 99/6395, A1 (ZENECA LTD.), 11. 2月. 1999 (11. 02. 99) ファミリーなし	1~10